République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière
Laboratoire de Chimie Physique

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN 3ème CYCLE

Domaine : Sciences de la Matière. Filière : Chimie
Spécialité : Chimie physique

Présentée par

OURDJINI Zeyneb

Intitulée

Nouveaux complexes de rhénium(I) tricarbonyles contenant des ligands monovalents et bivalents de benzènesulfonamide et de coumarine comme inhibiteurs sélectifs de l'anhydrase carbonique humaine IX et XII : Structures, DFT et docking moléculaire

Soutenue le : 05 Mars 2024 Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		
Mr. KADRI Mekki	Professeur	Univ. de Guelma	Président
Mr. SERIDI Achour	Professeur	Univ. de Guelma	Encadreur
Mme. SERIDI Saida	MCA	Univ. de Guelma	Examinatrice
Mr. BELHOCINE Youghourta	Professeur	Univ. de Skikda	Examinateur
Mr. FERKOUS Fouad	Professeur	Univ. d'Annaba	Examinateur

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Nous remercions Dieu, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la santé, le courage, la force et la patience nécessaires pour mener à bien cet humble travail jusqu'à sa réalisation.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à mon directeur de thèse, le professeur SERIDI Achour, pour avoir supervisé mes travaux et pour toute l'aide qu'il m'a apportée durant cette recherche. Je le remercie infiniment pour son encadrement riche, sa rigueur scientifique, son soutien inestimable et sa patience infinie. Je suis profondément reconnaissante envers lui de m'avoir formée, soutenue et guidée tout au long de ce travail, ainsi que pour ses conseils éclairés, ses recommandations pertinentes et ses remarques constructives qui ont grandement contribué à mon développement académique.

Je tiens également à remercier le professeur KADRI Mekki, directeur du laboratoire de chimie physique de l'Université de Guelma, de m'avoir accueillie dans son laboratoire et d'avoir accepté d'être le président du jury de ma thèse.

Je remercie vivement Madame SERIDI Saida, Maître de Conférences Classe A à l'Université de Guelma, pour l'immense honneur qu'elle m'a fait en acceptant de faire partie du jury de ma thèse. Je la remercie également d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer mon travail.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement le Pr. BELHOCINE Youghourta, Professeur à l'Université de Skikda, ainsi que le Pr. FERKOUS Fouad, Professeur à l'Université d'Annaba, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être examinateurs lors de ma soutenance de thèse et en évaluant ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude spéciale au Pr. ZANAT Kamel, professeur à l'Université de Guelma, qui m'a donné l'opportunité d'effectuer des calculs sur la plateforme de calcul intensif de Guelma.

Je souhaite également remercier Monsieur KRAIM Khairedine, Maître de Conférences Classe B à l'École Normale Supérieure d'Enseignement Technologique à AZZABA-SKIKDA, pour son aide dans la partie du docking moléculaire.

Je tiens finalement à exprimer ma profonde gratitude à mes parents pour leur soutien moral et leur encouragement constant qu'ils m'ont prodigués tout au long de cette thèse.

À mon très cher père qui n'a pas pu voir mon travail

À ma très chère mère

À mes sœurs et à mes frères,

À toute ma famille

À toutes mes meilleures amies

À tous ceux qui sont chers.

Résumé

Dans ce travail, nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et le docking moléculaire pour étudier la réactivité et la stabilité d'une nouvelle série de complexes de Re(I) tricarbonylés avec des ligands monovalents et bivalents de benzènesulfonamide et de coumarine à base de 1,2,3-triazole-pyridine ainsi que pour analyser leur affinité de liaison dans les sites actifs des anhydrases carboniques IX et XII. La méthode DFT a été utilisée dans la première étape pour étudier les géométries moléculaires et les fréquences vibrationnelles des ligands ainsi que de leurs complexes de Re(I) en utilisant l'ensemble de base B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d). Une concordance cohérente a été observée entre les résultats expérimentaux et les paramètres géométriques optimisés (longueurs de liaison, angles de liaison) ainsi que les fréquences vibrationnelles. De plus, des calculs TD-DFT ont été effectués pour étudier l'effet du groupe méthylène (-CH_2-) sur les bandes observées dans les spectres électroniques de ces composés. Pour évaluer les propriétés de réactivité et de stabilité des molécules, on a utilisé des indices de réactivité globale basés sur les énergies des orbitales moléculaires frontières (FMO). Afin de fournir des informations sur la réactivité chimique des molécules et expliquer leurs interactions intermoléculaires, des cartes de potentiel électrostatique moléculaire ont été construites. Les résultats des calculs ont indiqué que les ligands bivalents et leurs complexes de Re(I) respectifs présentaient un degré de réactivité plus élevé que leurs homologues monovalents. Dans la deuxième étape, nous avons utilisé des études d'amarrage à l'aide des logiciels Molegro Virtual Docker et AutoDock 4.2.6 pour examiner comment ces molécules interagissent avec les sites actifs des récepteurs (6QN2 pour l'ACH IX et 1JD0 pour l'ACH XII). Les résultats de notre étude suggèrent que les composés bivalents présentent une affinité de liaison plus élevée que leurs homologues monovalents. Pour les benzènesulfonamides, les composés **bis-L1** et **bis-L2** ont montré le meilleur potentiel d'affinité pour l'inhibition de l'ACH IX et de l'ACH XII, tandis que pour les coumarines, le **bis-L1'** a montré le potentiel d'affinité le plus élevé pour l'inhibition de l'ACH IX et de l'ACH XII. Par conséquent, ces composés sont considérés comme les candidats les plus prometteurs parmi ceux qui ont été analysés. Les scores de docking du composé **bis-L1'** contre l'ACH IX se sont améliorés après son hydrolyse.

Mots-clés : Bivalence, Benzenesulfonamide, Coumarine, Complexes de Rhénium(I), Anhydrase carbonique IX et XII, Calculs DFT, Docking moléculaire.

Abstract

In this work, we used density functional theory (DFT) and molecular docking to investigate the reactivity and stability a novel series of tricarbonylrhenium(I) complexes with monovalent and bivalent benzenesulfonamide and coumarin ligands based on 1,2,3-triazole-pyridine, as well as to analyze their binding affinity at the active sites of carbonic anhydrases IX and XII. The DFT method was used in the first step to investigate the molecular geometries and vibrational frequencies of the ligands and their Re(I) complexes using the B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) basis set. Consistent agreement was observed between experimental results and optimized geometrical parameters (bond lengths, bond angles) as well as vibrational frequencies. In addition, TD-DFT calculations were performed to investigate the effect of the methylene group (-CH_2-) on the bands observed in the electronic spectra of these compounds. To evaluate the reactivity and stability properties of molecules, we used global reactivity indices based on the energies of frontier molecular orbitals (FMOs). To offer information on the chemical reactivity of molecules and to explain their intermolecular interactions, molecular electrostatic potential maps were constructed. The findings from the computations indicated that bivalent ligands and their respective Re(I) complexes exhibited a greater degree of reactivity in comparison to their monovalent counterparts. In the second step, we utilized docking studies using the software packages Molegro Virtual Docker and AutoDock 4.2 to look at how these molecules interact with the active sites of the receptors (6QN2 for hCA IX and 1JD0 for hCA XII). The findings of our study suggest that bivalent compounds exhibit a higher binding affinity when compared to their monovalent counterparts. For benzenesulfonamides, compounds **bis-L1** and **bis-L2** showed the best affinity potential for inhibiting hCA IX and hCA XII, whereas for coumarines, **bis-L1'** showed the highest affinity potential for hCA IX and hCA XII inhibition. As a consequence, these compouds are considered as the most promising candidates among those that were analyzed. The docking scores of the **bis-L1'** compound against hCA IX improved after its hydrolysis.

Keywords: Bivalence, Benzenesulfonamide, Coumarin, Rhenium(I) complexes, Carbonic anhydrase IX and XII, DFT calculations, Molecular docking.

ملخص

في هذا العمل، استخدمنا نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) والالتحام الجزيئي لدراسة تفاعلية وثبات سلسلة جديدة من معقدات Re(I) ثلاثي الكربونيل مع ربيطات أحادية وثنائية التكافؤ لبنزين سولفوناميد والكومارين القائمة على 1،2،3-ترايازول-بيريدين بالإضافة إلى تحليل تقاربها الارتباطي في المواقع النشطة للأنهيدراز الكربوني التاسع والثاني عشر. تم استخدام طريقة الDFT في الخطوة الأولى لدراسة الأشكال الهندسية الجزيئية والترددات الاهتزازية للروابط بالإضافة إلى مجمعات Re(I) الخاصة بها باستخدام مجموعة الأساس B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d). تم ملاحظة تطابق متناسق بين النتائج التجريبية والمعلمات الهندسية المُحسَّنة (أطوال الروابط وزوايا الروابط) وترددات الاهتزاز. بالإضافة إلى ذلك تم إجراء حساباتTD-DFT لدراسة تأثير مجموعة ($-CH_2-$) على النطاقات الملحوظة في الأطياف الإلكترونية لهذه المركبات. لتقييم خصائص التفاعلية والثبات للجزيئات، تم استخدام مؤشرات التفاعل الشاملة المعتمدة على طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (FMO). من أجل توفير معلومات عن التفاعل الكيميائي للجزيئات وشرح تفاعلاتها بين الجزيئات، تم إنشاء خرائط الجهد الكهروستاتيكي الجزيئي. أشارت نتائج الحساب إلى أن الروابط ثنائية التكافؤ ومجمعات(Re(I الخاصة بها أظهرت درجة تفاعل أعلى من نظيراتها أحادية التكافؤ. في الخطوة الثانية استخدمنا دراسات الالتحام باستخدام برنامج Molegro Virtual Docker وAutoDock 4.2.6 لدراسة كيفية تفاعل هذه الجزيئات مع المواقع النشطة للمستقبلات (6QN2 لACH IX و1JD0 ل ACH XII) . تشير نتائج دراستنا إلى أن المركبات ثنائية التكافؤ تظهر تقارب ربط أعلى من نظيراتها أحادية التكافؤ. بالنسبة للبنزين سلفوناميد، أظهرت المركبات **bis-L1** و **bis- L2** أفضل إمكانية تقارب لتثبيط الACH IX و الACH XII، بينما بالنسبة للكومارين، أظهر**'bis-L1** أعلى إمكانية تقارب لتثبيط الACH IX و الACH XII. ولذلك، تعتبر هذه المركبات من أكثر المركبات المرشحة الواعدة من بين الذين تم تحليلهم. تحسنت درجات الالتحام لمركب**'bis-L1** ضد ال ACH IX بعد تحلّله.

الكلمات المفتاحية: ثنائي التكافؤ، بنزين سلفوناميد، الكومارين، مجمعات الرينيوم (I)، الأنهيدراز الكربوني التاسع والثاني عشر، حسابات DFT، الالتحام الجزيئي.

Liste des abréviations

AC	Anhydrase carbonique
ACH	Anhydrase carbonique humaine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGL	Algorithme génétique lamarckien
Arg	Arginine
Asn	Asparagine
B3LYP	Signifie Becke-3 paramètre-Lee, Yang Parr
Bpy	2,2'-bipyridine
CuAAC	Cycloaddition alcyne-azide catalysée par le cuivre
Ddl	Degré de liberté
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
***f*ac**	*facial*
FMO	Orbitales moléculaires frontières.
GGA	Approximation des gradients généralisée
Gln	Glutamine
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
GR	Globules rouges
HOMO	Les plus hautes orbitales moléculaires occupées
His	Histidine
IAC	Inhibiteurs d'anhydrases carboniques
IC50	Concentration inhibant de moitié l'activité enzymatique
IEF-PCM	Polarizable Continuum Model with the Integral Equation Formalism
ILCT	Transfert de charge intra-ligand
IR	Infrarouge
KI	Constante d'inhibition
LanL2DZ-ECP	Los Alamos National Laboratory 2 double Z-Effective core potentials
LDA	Approximation de la densité locale
Leu	Leucine

LUMO	Les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses
Lys	Lysine
MDO	MolDock Optimizer
MDSE	MolDock Simplex Evolution
MeOH	Méthanol
MLCT	Transfert de charge métal-ligand
MVD	Molegro Virtual Docker
PDB	Protein Data Bank
PEM	Potentiel électrostatique moléculaire
Pro	Proline
Pyta	4-(pyrid-2-yl)-1,2,3-triazole
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMSD	Root-Mean-Square Deviation
SCF	Self Consistant Field
Ser	Sérine
TD-DFT	La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps
Thr	Thréonine
Trp	Tryptophane
Tyr	Tyrosine
UV	Ultraviolet
Val	Valine
ZBF	Fonction liant le zinc
ΔE	Écart énergétique
λ_{max}	Longueur d’onde maximal

Liste des tableaux

Listes de figures

Sommaire

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Chapitre V : Résultats et discussions

Introduction générale

Les complexes de rhenium(I) tricarbonylés [Re(CO)$_3$] ont été largement étudiés pour leurs propriétés photochimiques et catalytiques. Ces dernières années, il a été reconnu que les complexes de cette classe pouvaient également être utilisés favorablement pour diverses applications biomédicales diagnostiques et thérapeutiques. En particulier, leurs riches propriétés photophysiques les rendent adaptés à une utilisation en tant qu'agents d'imagerie optique, ainsi qu'en tant qu'agents thérapeutiques photoactivés ou photodynamiques[1].

Les anhydrases carboniques (AC, EC 4.2.1.1) sont une superfamille de métalloenzymes à base de zinc présentes dans tous les organismes. Elles catalysent l'hydratation réversible du dioxyde de carbone CO_2 et de l'eau H_2O en carbonate d'hydrogène HCO_3^- et en ions hydrogène H^+ ($CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$). Quinze (15) isoformes d'α-anhydrase carbonique présentant des propriétés cinétiques, une localisation subcellulaire et une distribution tissulaire différentes sont présentes chez l'homme. Parmi ces 15 isoformes, deux isoformes transmembranaires associées aux tumeurs, l'ACH IX et l'ACH XII, ont été identifiées comme biomarqueurs de l'hypoxie dans tous les types de tumeurs solides. Plusieurs études ont démontré que ces ACs aident les cellules cancéreuses à maintenir leur viabilité et leur métabolisme dans des conditions hypoxiques, ainsi qu'à activer les mécanismes d'angiogenèse, ce qui entraîne des métastases et une diminution de la réponse aux traitements anticancéreux conventionnels[2–4] . Pour cette raison, ils sont considérés comme des cibles prometteuses pour la conception de nouveaux médicaments anticancéreux sélectifs[5].

De nombreux types de ligands différents, notamment des sulfonamides, des phénols et des coumarines, ont été utilisés pour inhiber l'activité catalytique des isozymes de l'AC, chacun ayant un mode d'action unique. Les dérivés sulfonamides constituent la classe de ligands la plus importante et la plus étudiée pour les inhibiteurs d'AC parmi les nombreux types de ligands disponibles, en raison de leur grande affinité pour le Zn^{2+} dans le site actif de l'enzyme[6,7]. En outre, ces composés ont le potentiel non seulement d'inverser l'acidité du microenvironnement tumoral, mais aussi d'inhiber le développement de la tumeur[6,8]. L'inhibition de l'isoenzyme IX de l'ACH avec de petites molécules inhibitrices de l'AC, telles que les dérivés sulfonamides, a permis de réduire le développement tumoral dans divers modèles de cancer [9,10].

De plus, il est bien connu que les complexes métalliques de sulfonamide possèdent généralement des propriétés inhibitrices beaucoup plus importantes que les sulfonamides correspondants à partir desquels ils sont synthétisés[11,12]. Des études récentes ont révélé que l'utilisation de complexes métalliques en tant que médicaments a donné des résultats prometteurs, notamment en

tant que médicaments anticancéreux[13–15]. En raison de leurs propriétés uniques, les complexes métalliques ont été largement utilisés pour inhiber les enzymes, notamment : (i) leurs architectures tridimensionnelles (3D) sont capables de s'adapter précisément à la poche hydrophobe de l'enzyme[16,17] ; (ii) pendant l'hydrolyse, la liaison métal-ligand instable des complexes métalliques (tels que les halogénures) peut se lier aux chaînes latérales des acides aminés de l'enzyme ; (iii) les caractéristiques photophysiques et photochimiques intéressantes, les activités redox et la forte activité anticancéreuse des complexes métalliques permettent la création d'inhibiteurs d'enzymes avec divers mécanismes antitumoraux[18]. En raison de toutes les caractéristiques susmentionnées, les complexes métalliques constituent un excellent cadre pour l'inhibition des enzymes.

D'autre part, en raison de l'activité anticancéreuse des complexes métalliques et de l'importance des métalloenzymes contenant du zinc, de nombreuses publications récentes ont suggéré de combiner une variété de complexes métalliques et des structures de sulfonamides en une seule molécule afin de produire de nouveaux inhibiteurs efficaces et sélectifs de l'AC[19–22].

Outre les dérivés sulfonamides, il a été récemment démontré que les coumarines constituent une classe totalement nouvelle d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les coumarines présentent une grande sélectivité vis-à-vis des isoformes transmembranaires de l'ACH IX et de l'ACH XII associées aux tumeurs, par rapport aux isoformes cytosoliques répandues de l'ACH I et II[3,23–27]. L'une des explications de cette grande sélectivité vis-à-vis des isoformes humaines IX et XII par rapport aux isoformes I et II est que, bien que les douze isoformes humaines catalytiquement actives ont un site actif plutôt conserve, en particulier dans les parties inférieure et médiane, la région la plus variable se situe à l'entrée de la cavité, où de nombreux résidus diffèrent entre les différentes isoformes. De plus, contrairement à d'autres inhibiteurs de l'AC, les dérivés de la coumarine ont un mécanisme d'inhibition différent de celui des classes de sulfonamides. Ils interagissent sous une forme hydrolysée avec les résidus de la chaîne latérale au bord de la cavité de l'AC, loin de l'ion zinc[28–30].

Une autre stratégie intéressante apparue récemment pour résoudre le problème de la sélectivité des IAC contre d'isoformes spécifiques est l'utilisation d'agents pharmacologiques multivalents dirigés contre l'anhydrase carbonique. L'idée sous-jacente à cette approche est que les modifications thermodynamiques de la liaison lors du passage des systèmes monovalents aux systèmes multivalents peuvent être exploitées pour améliorer l'affinité mais surtout la sélectivité, ce qui signifie qu'un inhibiteur peut devenir plus efficace et plus sélectif dans un cluster que seul. En outre, l'approche de la multivalence pourrait être exploitée pour transformer des inhibiteurs à faible affinité et faiblement sélectifs en inhibiteurs puissants et sélectifs[31].

En effet, l'utilisation de la chimie computationnelle combinée à la bioinformatique a contribué au développement de nouveaux inhibiteurs avec une variété d'activités biologiques, y compris anticancéreuses. La conception de médicaments assistée par ordinateur (computer aided drug design CADD) a accéléré le processus de découverte et de développement de médicaments en réduisant les coûts et le temps.

De la même manière, le docking moléculaire est une méthode informatique permettant de prédire l'emplacement préféré (orientation et conformation) d'un ligand dans le site actif de la cible (récepteur). Il aide à comprendre l'activité biologique en décrivant et en anticipant les interactions potentielles, ainsi qu'à évaluer les caractéristiques pharmacologiques et les relations entre la structure chimique et l'activité biologique[32]. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une technique couramment utilisée dans le domaine de la modélisation moléculaire, car elle permet de modéliser avec précision des systèmes moléculaires biologiquement pertinents, à un faible coût de calcul et avec des résultats fiables[33]. Elle devient de plus en plus populaire.

Ensuite, en raison des résultats encourageants obtenus par notre groupe de recherche concernant l'interaction des complexes de rhénium(I) tricarbonylés contenant un pharmacophore de sulfonamide et de coumarine (système monovalent) avec l'anhydrase carbonique[21,22], et dans le prolongement de nos travaux antérieurs dans le domaine des inhibiteurs puissants et spécifiques des isoformes de l'ACH IX et XII basés sur des complexes de rhénium(I) tricarbonylés, nous émettons l'hypothèse qu'un systéme multivalent avec deux pharmacophores sulfonamides ou coumarines distincts, espacés de manière adéquate sur un squelette de complexe de rhénium devrait améliorer l'efficacité et la sélectivité de nos candidats médicaments contre les isoformes de l'ACH IX et de l'ACH XII, par rapport à un système monovalent (effet multivalent)[34–39].

L'objectif de notre travail est d'utiliser une étude de docking moléculaire pour évaluer l'efficacité d'inhibition d'une série de nouveaux chélateurs 1,2,3-triazole-pyridine contenant des motifs mono- ou bivalents de benzènesulfonamide et de coumarine, ainsi que leurs complexes de Re(I) tricarbonylés correspondants contre l'ACH IX et XII. A cet effet, nous avons tout d'abord déterminé les structures optimisées des 32 composés en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d). L'utilisation de structures optimisées conduit des calculs de docking plus précis, ce qui augmente la fiabilité du logiciel pour nous lors de son utilisation dans des applications de conception de médicaments basées sur la structure. Ensuite, nous avons évalué leurs réactivités et leurs propriétés de stabilité en utilisant des indices de réactivité globaux calculés à partir

des énergies des orbitales moléculaires frontières (FMO). Enfin, des simulations de docking moléculaire ont été réalisées avec les programmes Molegro et AutoDock 4.2 afin de prédire le mode d'inhibition de ces inhibiteurs dans les sites actifs des enzymes de l'ACH IX et XII et de mieux comprendre leurs modes de liaison et leurs interactions respectives.

Le contenu de cette thèse est divisé en deux parties distinctes, précédées d'une introduction générale, et suivies d'une conclusion générale et de perspectives.

La première partie est un aperçu bibliographique sur notre étude, comprenant trois chapitres :
Le premier chapitre aborde les complexes de rhénium (I) tricarbonylés, en mettant en avant leurs propriétés photophysiques ainsi que leurs principales applications.
Le deuxième chapitre porte sur une étude bibliographique des anhydrases carboniques (ACs), incluant leur répartition dans le monde vivant, leurs rôles biologiques, ainsi que leur inhibition par les diverses classes d'inhibiteurs et l'effet de la multivalence dans l'inhibition de ces enzymes.
Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les méthodes théoriques basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ainsi que le docking moléculaire, en plus de fournir un aperçu des logiciels de calcul utilisés.

La deuxième partie de cette étude est consacrée aux résultats et à leur discussion. Elle est divisée en deux chapitres : le quatrième chapitre traite de la partie matériel et méthode, dans lequel nous avons présenté les méthodes de calcul utilisées ainsi que les programmes et logiciels employés pour cette étude théorique. Enfin, le cinquième chapitre est centré sur la discussion des résultats obtenus.

A la fin de ce manuscrit, une conclusion générale qui résume ce travail est donnée.

Références :

(1) Wilson, J. J. Chapter One - Leveraging the Photophysical Properties of Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes for Biomedical Applications. In *Advances in Inorganic Chemistry*; Ford, P. C., van Eldik, R., Eds.; Biomedical Applications of Inorganic Photochemistry; Academic Press, 2022; Vol. 80, pp 1–33. https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2022.04.005.

(2) Angeli, A.; Carta, F.; Nocentini, A.; Winum, J.-Y.; Zalubovskis, R.; Akdemir, A.; Onnis, V.; Eldehna, W. M.; Capasso, C.; Simone, G. D.; Monti, S. M.; Carradori, S.; Donald, W. A.; Dedhar, S.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors Targeting Metabolism and Tumor Microenvironment. *Metabolites* **2020**, *10* (10), 412. https://doi.org/10.3390/metabo10100412.

(3) Supuran, C. T.; Alterio, V.; Di Fiore, A.; D' Ambrosio, K.; Carta, F.; Monti, S. M.; De Simone, G. Inhibition of Carbonic Anhydrase IX Targets Primary Tumors, Metastases, and Cancer Stem Cells: Three for the Price of One. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38* (6), 1799–1836. https://doi.org/10.1002/med.21497.

(4) Elimam, D. M.; Elgazar, A. A.; Bonardi, A.; Abdelfadil, M.; Nocentini, A.; El-Domany, R. A.; Abdel-Aziz, H. A.; Badria, F. A.; Supuran, C. T.; Eldehna, W. M. Natural Inspired Piperine-Based Sulfonamides and Carboxylic Acids as Carbonic Anhydrase Inhibitors: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *225*, 113800. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113800.

(5) Ghorab, M. M.; Soliman, A. M.; Bua, S.; Supuran, C. T. Biological Evaluation, Radiosensitizing Activity and Structural Insights of Novel Halogenated Quinazoline-Sulfonamide Conjugates as Selective Human Carbonic Anhydrases IX/XII Inhibitors. *Bioorganic Chem.* **2021**, *107*, 104618. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104618.

(6) An, R.; Lin, B.; Zhao, S.; Cao, C.; Wang, Y.; Cheng, X.; Liu, Y.; Guo, M.; Xu, H.; Wang, Y.; Hou, Z.; Guo, C. Discovery of Novel Artemisinin-Sulfonamide Hybrids as Potential Carbonic Anhydrase IX Inhibitors with Improved Antiproliferative Activities. *Bioorganic Chem.* **2020**, *104*, 104347. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104347.

(7) Ali, D.; Tayyeba Amjad, S.; Shafique, Z.; Moazzam Naseer, M.; al-Rashida, M.; Allamgir Sindhu, T.; Iftikhar, S.; Raza Shah, M.; Hameed, A.; Iqbal, J. Utilization of Transition Metal Fluoride-Based Solid Support Catalysts for the Synthesis of Sulfonamides: Carbonic Anhydrase Inhibitory Activity and in Silico Study. *RSC Adv.* **2022**, *12* (5), 3165–3179. https://doi.org/10.1039/D1RA07844E.

(8) Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (12), 3467–3474. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.009.

(9) Abdizadeh, R.; Ghatreh-Samani, K.; Hadizadeh, F.; Abdizadeh, T. Structural Investigation of Isatin-Based Benzenesulfonamides as Carbonic Anhydrase Isoform IX Inhibitors Endowed with Anticancer Activity Using Molecular Modeling Approaches. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1229*, 129735. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129735.

(10) Zengin Kurt, B.; Sonmez, F.; Ozturk, D.; Akdemir, A.; Angeli, A.; Supuran, C. T. Synthesis of Coumarin-Sulfonamide Derivatives and Determination of Their Cytotoxicity, Carbonic Anhydrase Inhibitory and Molecular Docking Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111702. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111702.

(11) Rami, M.; Winum, J.-Y.; Innocenti, A.; Montero, J.-L.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Copper(II) Complexes of Polyamino-Polycarboxylamido Aromatic/Heterocyclic Sulfonamides Are Very Potent Inhibitors of the Tumor-Associated Isoforms IX and XII. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (2), 836–841. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.025.

(12) Dilworth, J. R.; Pascu, S. I.; Waghorn, P. A.; Vullo, D.; Bayly, S. R.; Christlieb, M.; Sun, X.; Supuran, C. T. Synthesis of Sulfonamide Conjugates of Cu(II), Ga(III), In(III), Re(V) and Zn(II) Complexes: Carbonic Anhydrase Inhibition Studies and Cellular Imaging Investigations. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (11), 4859–4873. https://doi.org/10.1039/C4DT03206C.

(13) Cross, J. M.; Blower, T. R.; Kingdon, A. D. H.; Pal, R.; Picton, D. M.; Walton, J. W. Anticancer Ruthenium Complexes with HDAC Isoform Selectivity. *Molecules* **2020**, *25* (10), 2383. https://doi.org/10.3390/molecules25102383.

(14) Cao, Q.; Zhou, D.; Pan, Z.; Yang, G.; Zhang, H.; Ji, L.; Mao, Z. CAIXplatins: Highly Potent Platinum(IV) Prodrugs Selective Against Carbonic Anhydrase IX for the Treatment of Hypoxic Tumors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (42), 18556–18562. https://doi.org/10.1002/anie.202005362.

(15) Xuan, Z.; Zhan, Y.; Song, G.; Liu, B. Two Cu(II) Co-Ordination Polymers: Anti-Cancer Activity on Melanoma by Reducing Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion Ability. *Inorg. Nano-Met. Chem.* **2021**, *51* (2), 239–245. https://doi.org/10.1080/24701556.2020.1783314.

(16) Meggers, E. Exploring Biologically Relevant Chemical Space with Metal Complexes. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11* (3), 287–292. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.05.013.

(17) Meggers, E. From Conventional to Unusual Enzyme Inhibitor Scaffolds: The Quest for Target Specificity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (11), 2442–2448. https://doi.org/10.1002/anie.201005673.

(18) Gibson, D. Multi-Action Pt(IV) Anticancer Agents; Do We Understand How They Work? *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *191*, 77–84. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.11.008.

(19) Can, D.; Spingler, B.; Schmutz, P.; Mendes, F.; Raposinho, P.; Fernandes, C.; Carta, F.; Innocenti, A.; Santos, I.; Supuran, C. T.; Alberto, R. [(Cp-R)M(CO)3] (M=Re or 99mTc) Arylsulfonamide, Arylsulfamide, and Arylsulfamate Conjugates for Selective Targeting of Human Carbonic Anhydrase IX. *Angew. Chem.* **2012**, *124* (14), 3410–3413. https://doi.org/10.1002/ange.201107333.

(20)Lu, G.; Hillier, S. M.; Maresca, K. P.; Zimmerman, C. N.; Eckelman, W. C.; Joyal, J. L.; Babich, J. W. Synthesis and SAR of Novel Re/ ^{99m} Tc-Labeled Benzenesulfonamide Carbonic Anhydrase IX Inhibitors for Molecular Imaging of Tumor Hypoxia. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (2), 510–520. https://doi.org/10.1021/jm3015348.

(21)Aimene, Y.; Eychenne, R.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Novel Re(I) Tricarbonyl Coordination Compounds Based on 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Derivatives Bearing a 4-Amino-Substituted Benzenesulfonamide Arm: Synthesis, Crystal Structure, Computational Studies and Inhibitory Activity against Carbonic Anhydrase I, II, and IX Isoforms†. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 773–782. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1585835.

(22)Aimene, Y.; Eychenne, R.; Rodriguez, F.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon-Merceron, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Synthesis, Crystal Structure, Inhibitory Activity and Molecular Docking of Coumarins/Sulfonamides Containing Triazolyl Pyridine Moiety as Potent Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *Crystals* **2021**, *11* (9), 1076. https://doi.org/10.3390/cryst11091076.

(23)Alterio, V.; Di Fiore, A.; D'Ambrosio, K.; Supuran, C. T.; De Simone, G. Multiple Binding Modes of Inhibitors to Carbonic Anhydrases: How to Design Specific Drugs Targeting 15 Different Isoforms? *Chem. Rev.* **2012**, *112* (8), 4421–4468. https://doi.org/10.1021/cr200176r.

(24)De Luca, L.; Mancuso, F.; Ferro, S.; Buemi, M. R.; Angeli, A.; Del Prete, S.; Capasso, C.; Supuran, C. T.; Gitto, R. Inhibitory Effects and Structural Insights for a Novel Series of Coumarin-Based Compounds That Selectively Target Human CA IX and CA XII Carbonic Anhydrases. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 276–282. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.061.

(25)Bonardi, A.; Falsini, M.; Catarzi, D.; Varano, F.; Di Cesare Mannelli, L.; Tenci, B.; Ghelardini, C.; Angeli, A.; Supuran, C. T.; Colotta, V. Structural Investigations on Coumarins Leading to Chromeno[4,3-c]Pyrazol-4-Ones and Pyrano[4,3-c]Pyrazol-4-Ones: New Scaffolds for the Design of the Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Isoforms IX and XII. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 47–59. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.033.

(26)Zengin Kurt, B.; Sonmez, F.; Durdagi, S.; Aksoydan, B.; Ekhteiari Salmas, R.; Angeli, A.; Kucukislamoglu, M.; Supuran, C. T. Synthesis, Biological Activity and Multiscale Molecular Modeling Studies for Coumaryl-Carboxamide Derivatives as Selective Carbonic Anhydrase IX Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32* (1), 1042–1052. https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1354857.

(27)Swain, B.; Angeli, A.; Singh, P.; Supuran, C. T.; Arifuddin, M. New Coumarin/Sulfocoumarin Linked Phenylacrylamides as Selective Transmembrane Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and in-Vitro Biological Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (15), 115586. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115586.

(28)Maresca, A.; Temperini, C.; Vu, H.; Pham, N. B.; Poulsen, S.-A.; Scozzafava, A.; Quinn, R. J.; Supuran, C. T. Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins Are a New Class of Suicide Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 3057–3062. https://doi.org/10.1021/ja809683v.

(29)Maresca, A.; Supuran, C. T. Coumarins Incorporating Hydroxy- and Chloro-Moieties Selectively Inhibit the Transmembrane, Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Isoforms IX and XII over the Cytosolic Ones I and II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (15), 4511–4514. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.040.

(30)Maresca, A.; Temperini, C.; Pochet, L.; Masereel, B.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Deciphering the Mechanism of Carbonic Anhydrase Inhibition with Coumarins and Thiocoumarins. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (1), 335–344. https://doi.org/10.1021/jm901287j.

(31)Compain, P. Multivalent Effect in Glycosidase Inhibition: The End of the Beginning. *Chem. Rec.* **2020**, *20* (1), 10–22. https://doi.org/10.1002/tcr.201900004.

(32)Assis, D. B.; Aragão Neto, H. D. C.; Da Fonsêca, D. V.; De Andrade, H. H. N.; Braga, R. M.; Badr, N.; Maia, M. D. S.; Castro, R. D.; Scotti, L.; Scotti, M. T.; De Almeida, R. N. Antinociceptive Activity of Chemical Components of Essential Oils That Involves Docking Studies: A Review. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 777. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00777.

(33)Nabati, M.; Pournamdari, E.; Bodaghi-Namileh, V.; Dashti-Rahmatabadi, Y.; Sarshar, S. Substitution of Carbonyl Group of Ellagic Acid with Silanediol Group for Better Inhibition of VEGFR-2 Kinase Enzyme. *Adv. J. Chem.-Sect. B Nat. Prod. Med. Chem.* **2020**, *2* (2), 64–72. https://doi.org/10.33945/SAMI/AJCB.2020.2.5.

(34)Kanfar, N.; Bartolami, E.; Zelli, R.; Marra, A.; Winum, J.-Y.; Ulrich, S.; Dumy, P. Emerging Trends in Enzyme Inhibition by Multivalent Nanoconstructs. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (39), 9894–9906. https://doi.org/10.1039/C5OB01405K.

(35)Carta, F.; Dumy, P.; Supuran, C. T.; Winum, J.-Y. Multivalent Carbonic Anhydrases Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (21), 5352. https://doi.org/10.3390/ijms20215352.

(36)Larcher, A.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Winum, J.-Y.; Van Der Lee, A.; Vasseur, J.-J.; Laurencin, D.; Smietana, M. Bis-Benzoxaboroles: Design, Synthesis, and Biological Evaluation as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (8), 1205–1210. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.9b00252.

(37)Mack, E. T.; Snyder, P. W.; Perez-Castillejos, R.; Bilgiçer, B.; Moustakas, D. T.; Butte, M. J.; Whitesides, G. M. Dependence of Avidity on Linker Length for a Bivalent Ligand–Bivalent Receptor Model System. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 333–345. https://doi.org/10.1021/ja2073033.

(38)Krall, N.; Pretto, F.; Neri, D. A Bivalent Small Molecule-Drug Conjugate Directed against Carbonic Anhydrase IX Can Elicit Complete Tumour Regression in Mice. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3640. https://doi.org/10.1039/C4SC00685B.

(39)Akocak, S.; Alam, M. R.; Shabana, A. M.; Sanku, R. K. K.; Vullo, D.; Thompson, H.; Swenson, E. R.; Supuran, C. T.; Ilies, M. A. PEGylated Bis-Sulfonamide Carbonic Anhydrase Inhibitors Can Efficiently Control the Growth of Several Carbonic Anhydrase IX-Expressing Carcinomas. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (10), 5077–5088. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00492.

Chapitre I

Les complexes de Re(I) tricarbonylés

I.1. Introduction

Les complexes organométalliques du rhénium(I), en particulier les complexes de rhénium(I) tricarbonylés, ont été largement utilisés comme sondes luminescentes pour l'imagerie cellulaire en raison de leurs propriétés photophysiques et photochimiques intéressantes, notamment les états excités à longue durée de vie, les grands déplacements de Stokes, les rendements quantiques élevés, la résistance au photoblanchiment et l'émission sensible à l'environnement[1–5]. Les complexes organométalliques à base de rhénium sont apparus ces dernières années comme une nouvelle classe prometteuse de médicaments anticancéreux[6–8]. Les complexes de rhénium ont également été utilisés pour développer des inhibiteurs d'enzymes très efficaces[9–12]. En outre, des recherches récentes ont montré que les complexes de rhénium présentent également des propriétés thérapeutiques anticancéreuses photodynamiques[13,14] .

De plus, les produits radiopharmaceutiques organométalliques sont apparus comme une stratégie utile pour l'imagerie et la radiothérapie des tumeurs[15,16] et, en particulier, les complexes de rhénium (I) tricarbonylés ont été exploités pour le développement de produits radiopharmaceutiques diagnostiques, en tant que métaux de substitution de l'émetteur γ (technétium-99m)[17], ainsi que pour le développement de produits radiopharmaceutiques thérapeutiques avec les radionucléides émetteurs β (rhénium-186 et rhénium-188)[18]. Actuellement, il existe un corps croissant de preuves que les complexes de rhénium (I) tricarbonylés présentent également des propriétés antitumorales[6,19], où dans certains exemples la cytotoxicité était comparable à celle d'agents anticancéreux largement utilisés[7,20–22].

La clé de l'application réussie des complexes de ce type est l'accord des propriétés électroniques et photophysiques grâce à une conception et une synthèse efficace des ligands[23]. À ce jour, le fragment pyridyle reste l'un des motifs donneurs les plus courants incorporés dans les ligands chélates de ces complexes. Plus récemment, des ligands à base de 1,2,3-triazoles- 1,4-disubstitués ont été étudiés pour ces applications[23–25]. Leur formation par cycloaddition alcyne/azide catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) [26,27], dans des conditions modérées et avec un large éventail de substrats, a conduit à une éruption de la recherche.

La chimie CuAAC (**notée chimie click**) offre des avantages considérables en tant qu'outil de conception de ligands et a permis d'accéder à une chimie de coordination étendue[23]. Plusieurs ligands couramment utilisés dans les complexes de rhénium(I) tricarbonylés contiennent un motif 1,2,3-

triazole, qui est synthétisé à l'aide de réactions CuAAC **(Figure I.1)**. Les 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués possèdent deux positions disponibles pour la coordination avec un métal, N(2) et N(3), dont N(3) est plus basique. En raison de la grande tolérance des groupes fonctionnels des réactions CuAAC, il est facile d'introduire d'autres groupements donneurs à incorporer dans l'un ou l'autre ou dans les deux substituants en positions 1- et 4-, ce qui permet d'accéder à une gamme variée de ligands chélateurs[23]. La CuAAC a été utilisée comme une méthode avantageuse pour construire des complexes métalliques fonctionnels[25] en raison de la grande tolérance de la réaction pour les groupes fonctionnels. Les réactions CuAAC entre l'azide et les alcynes permettent d'obtenir facilement un ligand bidenté via la synthèse régiosélective du 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué. Plusieurs ligands "click" ont été conçus à partir de cette réaction **(Figure I.1)**.

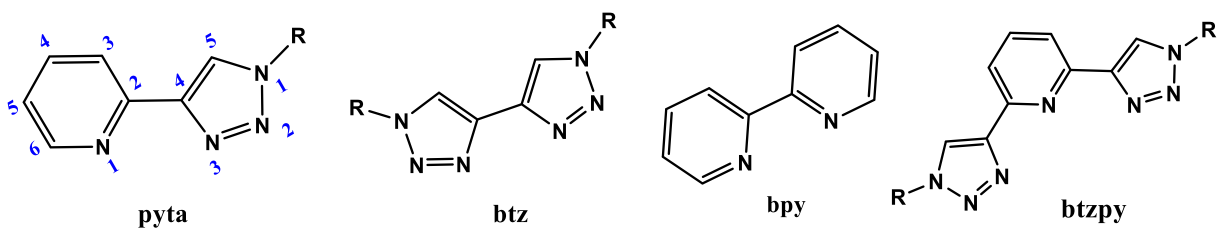


Figure I.1: Structures et désignation des ligands à base de pyridine et de triazole développés par la chimie click[23].

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement aux propriétés photophysiques des complexes de rhénium tricarbonylés incorporant un ligand organique bidenté ainsi qu'à leurs applications comme agents pharmaceutiques. Ces complexes constituent de bons candidats pour ce domaine de recherche.

I.2. La chimie du rhénium

Le rhénium (Re, numéro atomique 75) est l'un des métaux terrestres les plus rares et le dernier des éléments stables à avoir été identifié[28,29]. Dans la nature, le rhénium ne se trouve que dans des minerais avec d'autres métaux, comme le molybdène, et non en tant qu'élément séparé[30]. Les isotopes naturels du Re les plus stables sont, le ^{185}Re (abondance : 37,4%, stable) et le ^{187}Re (abondance :62,6%, radiation-β^-, $t_{1/2}$ = 4,3×10^{10} années). En outre, les isotopes artificiels les plus importants sont le ^{186}Re (abondance :91%, radiation-β^-, $t_{1/2}$ = 89,3 h, E_{max}= 1,07 MeV ; abondance : 9%, radiation-γ, 137 keV) et ^{188}Re (abondance : 85%, radiation- β^-, $t_{1/2}$ = 17,021 h, E_{max}= 2,12 MeV ; abondance : 15%, radiation-

γ, 155 keV) [31]. Ces derniers peuvent être utilisés pour des agents radiothérapeutiques et peuvent être observés en temps réel en raison de leur double émission β^- (de haute énergie) et γ. La configuration électronique du rhénium est [Xe] $4f^{14}$ $5d^5$ $6s^2$. Son arrangement électronique de valence particulier permet une grande variété d'états d'oxydation (-III à +VII) qui supportent divers types de ligands et géométries de coordination.

Le rhénium offre de nombreuses utilisations, notamment dans le domaine des matériaux où il est un composant incontournable des turbines utilisées en aéronautique en raison de sa résistance mécanique et thermique élevée lorsqu'il est combiné avec du nickel pour former des superalliages[32]. En chimie, les dérivés de rhénium peuvent être employés comme catalyseurs, sondes d'imagerie biologique, constituants de cellules photovoltaïques ou agents thérapeutiques[33].

La chimie du rhénium (Re) présente un certain nombre d'analogies avec celle du technétium (Tc). En effet, grâce au phénomène de contraction des lanthanides, le Re et son congénère radioactif, le Tc, présentent un certain nombre de caractéristiques physiques comparables, notamment les rayons ioniques, la forme, le moment dipolaire et la lipophilie[34,35]. Cependant, leurs propriétés chimiques diffèrent spécifiquement en termes de stabilité thermodynamique dans les états d'oxydation élevés et de substitution de ligand sur le centre métallique, ce qui explique les différences entre les composés de Re et de Tc[34–36]. La similitude entre le technétium (Tc) et le rhénium (Re) peut être exploitée pour l'analyse des composés Tc avec des méthodes nécessitant des composés non radioactifs, ainsi que pour combiner des approches thérapeutiques et diagnostiques à des fins médicales sans modification structurelle du composé[37].

I.3. Les propriétés photophysiques des complexes de rhénium(I) tricarbonylés

Les complexes de rhénium (I) tricarbonylés sont un exemple exceptionnel de composés "métal-carbonyle" qui émettent une lumière dans une solution fluide aérée. Les efforts de recherche sont principalement axés sur les complexes contenant des ligands diimine tels que fac-$[Re(N\hat{}N)(CO)_3(X)]^{0/+}$, où le ligand diimine (N^N) est généralement la 2,2'-bipyridine (bpy), la 1,10-phénanthroline ou ses dérivés, et X est un halogénure ou un ligand neutre (donneur d'électrons) comme la pyridine. Pour éclairer la distribution globale des orbitales moléculaires, fac-$[Re(bpy)(CO)_3Cl]$ est utilisé comme exemple[38,39]. Typiquement, Fac-$[Re(bpy)(CO)_3Cl]$ présente une HOMO (plus haute orbitale moléculaire occupée) dominée par l'orbitale 5d de rhenium (avec une contribution π* du carbonyle et une contribution p lorsque X est un halogénure par exemple Cl ou Br) et une LUMO (plus

basse orbitale moléculaire inoccupée) sur l'orbitale anti-liante π* de la diimine. Par conséquent, l'état d'absorption électronique de plus basse énergie est attribué à un état de transfert de charge du métal vers le ligand dπ(Re)→π*(N^N) (^{1}MLCT), qui a été rapporté pour la première fois par M. Wrighton et ses collègues en 1974[40]. Ensuite, le croisement inter-système (CIS) conduit à l'état excité émissif ^{3}MLCT **(Figure I.2).**

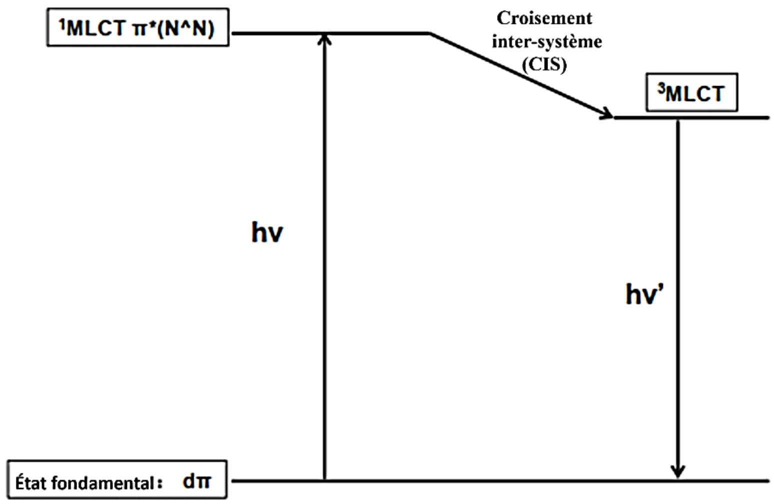


Figure I.2: Diagramme de Perrin-Jablonski simplifié pour les complexes [Re(N^N)$(CO)_3$Cl] (modèle MLCT).

Les propriétés photophysiques des complexes de Re(I) analogues peuvent être considérablement ajustées en modifiant la structure du ligand de diimine, ce qui permet de moduler l'énergie de l'orbitale LUMO. De plus, une forte dépendance de l'identité du ligand de coordination axiale, x, est également observée, ce qui modifie l'énergie de l'orbitale HOMO. Elliott et ses collègues ont utilisé cette diversité synthétique pour préparer une série de complexes fac-[Re(bpy)$(CO)_3$(L)]$^+$ contenant une variété de ligands 1,2,3- triazole coordonnés axialement, L (**Figure I.3**)[41]. Dans des solutions aérées de dichlorométhane à température ambiante, les complexes **1a-1d** se sont révélés émissifs, **1a** présentant un maximum d'émission de 543 nm et une durée de vie de la luminescence de 482 ns.

En revanche, l'émission du complexe parent [Re(bpy)$(CO)_3$Cl], mesurée dans des conditions identiques, est rapportée à 612 nm en dichlorométhane, mettant en évidence que le remplacement du chlorure (donneur-π) par un triazole entraîne la stabilisation de HOMO (qui domine sur les orbitales métalliques) par rapport au LUMO. Un maximum d'émission de 549 nm (**τ** = 466 ns) pour le complexe analogue [Re$(bpy)_3$$(CO)_3$(py)]$^+$ indique que le groupement 1,2,3-triazole en position axiale n'a qu'une influence limitée sur les propriétés photophysiques.

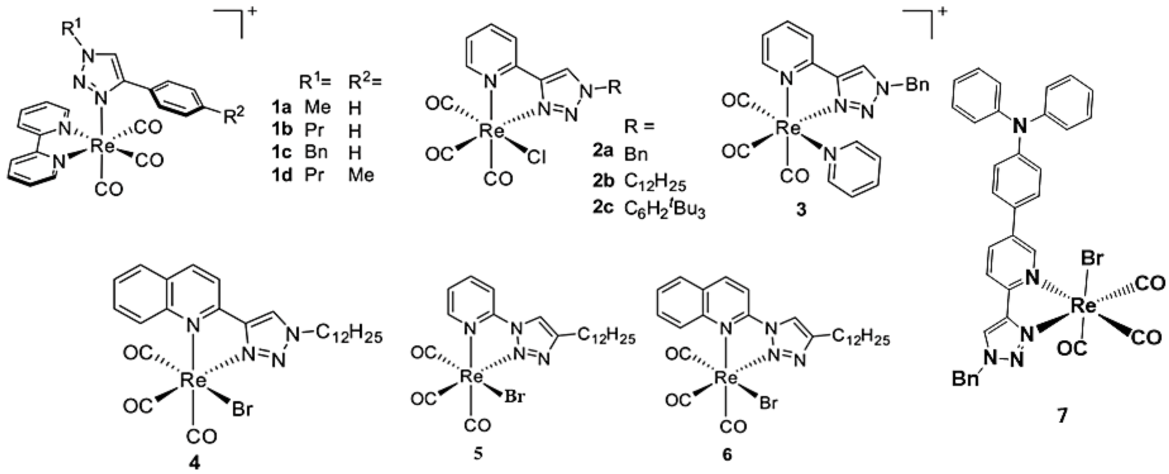


Figure I.3: Structures des complexes de Re(I) à base de triazole.

En outre, les 1,2,3-triazoles ont été largement utilisés en tant que ligands chélateurs bidentés, parmi lesquels les plus étudiés sont basés sur le 4-(pyrid-2-yl)-1,2,3-triazole (pyta) **(Figure I.3)**. Obata et al. ont rapporté pour la première fois le complexe **2a** de 4-(pyrid-2-yl)-1,2,3-triazole (pyta) qui présente un grand décalage d'émission vers le bleu (blue-shift) (538 nm) par rapport à celui de $[Re(bpy)(CO)_3Cl]$ (λ_{max} = 633 nm) (**Figure I.4**)[42]. Ici, le fragment triazole riche en électrons entraîne une déstabilisation du LUMO basé sur le pyta par rapport à celui basé sur le bpy, conduisant ainsi à des états ^{1}MLCT et ^{3}MLCT d'énergie plus élevée. Lorsque le ligand de chlorure axial donneur- π est remplacé par un donneur de pyridine neutre (complexe **3**), le maximum d'émission est encore décalé vers le bleu-vert du spectre (496 nm) par stabilisation de l'HOMO, ce qui entraîne une augmentation de dix fois du rendement quantique mesuré[43].

La modification de l'architecture du ligand en utilisant la quinoline (complexe **4**) provoque une déviation de l'émission vers le rouge par rapport au complexe **2a**, principalement grâce à la stabilisation du LUMO centré sur le ligand[44]. De plus, les ligands « inversés » 1-(pyrid-2-yl)-)-1,2,3-triazole et 1-(quinol-2-yl)-1,2,3-triazole dans les complexes **5** et **6** entraînent des déviations vers le rouge dans les spectres d'émission par rapport à leurs analogues réguliers à base de triazole **2a** et **4** respectivement (**Tableau I.1**).

Les travaux du groupe de Crowley ont montré que les complexes portant la structure régulière du ligand pyta sont plus sensibles aux effets du solvant donneur et ont des taux de relaxation non radiative plus rapides que leurs homologues pyta inversés[45]. Ces complexes ont été démontrés comme

étant des photocatalyseurs efficaces pour la réduction de CO_2 avec le **2c** encombré stériquement montrant un niveau élevé de stabilité catalytique[46].

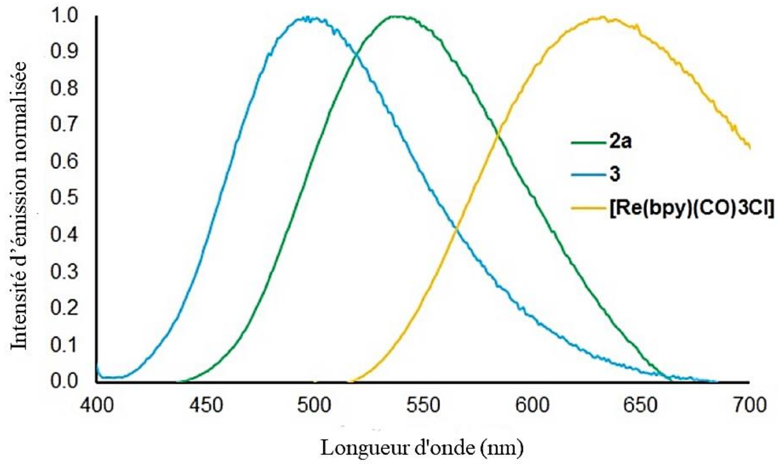


Figure I.4: Spectre d'émission représentatif des complexes **2a**, **3** et **[Re(bpy)(CO)$_3$Cl]** en solutions d'acétonitrile.

Tableau I.1: Résumé des données photophysiques des complexes **1-7** (longueurs d'onde des maxima d'émission ^{3}MLCT et rendements quantiques de photoluminescence).

Complexe	λ_{max}(em) / nm	(ϕ/%)
[Re(bpy)(CO)$_3$Cl]	**633[a]**	**0,27**
[Re(bpy)(CO)$_3$(py)]$^+$	549[b]	–
1a	543[b]	–
2a	538[a]	0,33
3	496[a]	3,10
4	582[c]	0,56
5	564[a]	0,17
6	617[a]	0,06
7	573[b]	3,70

[a]Acetonitrile. [b] Dichloromethane. [c] 98/2 H_2O/DMSO.

D'autres chercheurs, notamment les groupes de Crowley et Benoist[47,48], ont étendu l'utilisation du motif de ligand pyta. Ils ont étudié les propriétés spectroscopiques de complexes de Re(I) tricarbonylés avec des ligands pyta substitués en position **1** du cycle triazole. Leurs observations ont montré qu'il y a peu d'effet sur les propriétés photophysiques, suggérant une faible communication électronique à travers le cycle triazole.

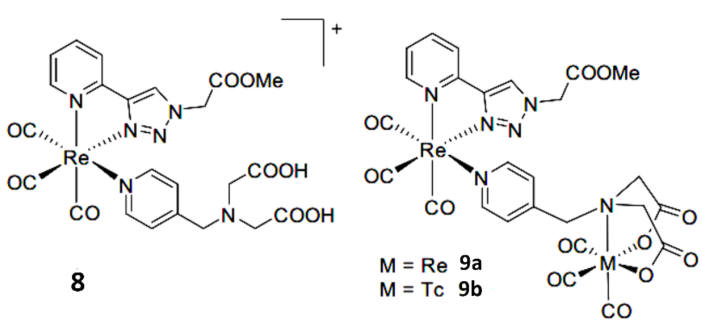
Les recherches menées par Crowley, Gordon et leur équipe ont démontré que l'ajout du substituant triphénylamine (TPA) en position 5 de l'anneau pyridyle dans le composé **7** (**Figure I.3**) permet de réduire l'énergie d'émission[49]. Cela est dû à un changement de nature de l'état émissif,

passant d'un caractère de ^{3}MLCT à un caractère de ^{3}ILCT. Ceci est indiqué par les données infrarouges résolues dans le temps dans lesquelles on observe que les modes d'étirement transitoires du carbonyle subissent un léger décalage négatif (par opposition à un décalage positif dans les cas des états ^{3}MLCT[50,51]) lors de la photo-excitation en raison de l'augmentation de la densité électronique au niveau du métal provenant de la transition de transfert de charge du TPA vers les orbitales π* du motif pyta.

Les propriétés des complexes de Re(I) tricarbonylés, tels que leur phosphorescence durable, leur stabilité biologique, leur faible toxicité et la facilité de fonctionnalisation des ligands contenant des triazoles, ont permis leur utilisation en tant qu'agents d'imagerie biologique[52]. Des études ont été menées, notamment par le groupe de Policar, sur la conception de complexes de Re(I) à l'aide de l'architecture de pyta et de ses analogues pour la création d'agents d'imagerie biologique multimodaux. Ces complexes incluent des amides[53], de l'hexanoylglutamine[54], de peptides courts[55], des sucres[56], des azidoalkyle[57] et des groupements alkyles reliés au cycle triazole[58].

De manière intéressante, dans le cas de ce dernier, la longue chaîne d'alkyle entraîne une intensité d'émission accrue dans les solutions aqueuses en raison du pliage de la chaîne autour du noyau de rhénium, offrant ainsi une protection contre les interactions d'extinction liées au solvant[23].

Dans le domaine de la radiochimie, les complexes de Re(I) sont intéressants non seulement en raison des isotopes radioactifs du Re ($^{186/188}$Re), mais également parce que le Re(I) est un analogue remarquable du congénère du groupe 7, le ^{99m}Tc. La dérivatisation du complexe mononucléaire **8** (**Figure I.5**) pour produire les complexes bimétalliques **9a** ou **9b** permet d'accéder à des agents de diagnostic médical potentiellement bimodes grâce à l'émission optique basée sur le ^{3}MLCT et à l'émission de rayons-γ provenant de la désintégration du noyau de 99mTc[59].



8

Figure I.5: Structures des complexes bimétalliques de Re(I) tricarbonylés à base de triazole.

I.4. $Re(CO)_3$ comme substituts du $^{99m}Tc(CO)_3$

La médecine nucléaire utilise largement les radiotraceurs et les produits radiopharmaceutiques pour le diagnostic et le traitement. Parmi les radionucléides, le ^{99m}Tc présente des caractéristiques intéressantes, notamment des propriétés bien adaptées ($t_{1/2}$ = 6 h, 140 keV) et la disponibilité de générateurs commerciaux[60–64]. En outre, grâce au réactif $[^{99m}Tc(H_2O)_3(CO)_3]^+$ mis au point par Alberto et Schibli et al., il est possible d'obtenir efficacement le radiotraceur à partir de tout ligand[65]. Enfin, il est possible de produire et de caractériser des complexes de Re(I) tricarbonylés isostructuraux non radioactifs sans manipuler de matériaux radioactifs. De ce fait, un nombre important de complexes $Re(CO)_3$ spécifiques aux protéines ont été produits en tant qu'analogues froids des complexes Tc chauds, avec l'intention de remplacer le Re par son homologue ^{99m}Tc pour l'application finale.

Un certain nombre de protéines différentes ont été ciblées, notamment la protéine translocatrice TSPO[66], les métallothionéines[67], le récepteur aux œstrogènes couplés à une protéine G GPER/GPR30[68] ou l'anhydrase carbonique[61]. Par exemple, la synthèse d'une série d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique IX à base de M $(CO)_3$ (M = Re, Tc) a été réalisée à l'aide de $Re(CO)_3$ (**Figure I.6**), et l'affinité pour l'CA-IX a été testée en utilisant les complexes finaux de ^{99m}Tc[61]. Dans ce cas, le complexe de rhénium a simplement été utilisé pour sa similitude
avec le technétium.

De plus, Des efforts sont également déployés pour utiliser le potentiel des complexes $Re(CO)_3$ en tant que sondes luminescentes, ainsi que pour élaborer des sondes nucléaires et optiques isostructurales basées sur le ^{99m}Tc et le Re respectivement[2,60,69–71].

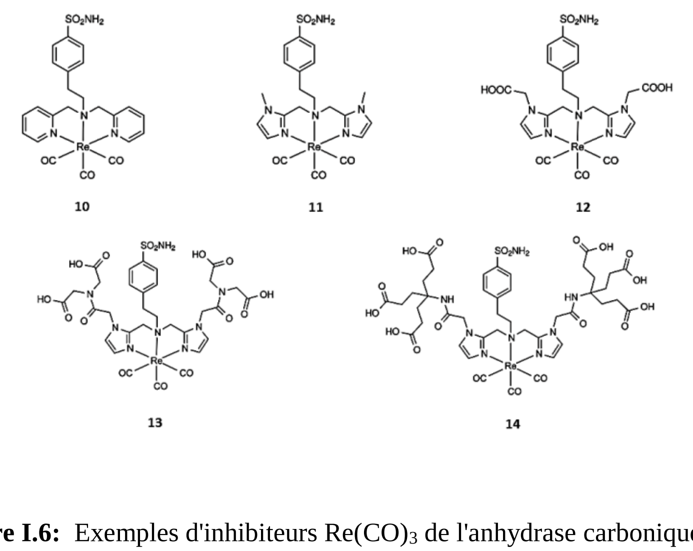


Figure I.6: Exemples d'inhibiteurs $Re(CO)_3$ de l'anhydrase carbonique IX[61].

Références:

(1) Lo, K. K.; Zhang, K. Y.; Li, S. P. Recent Exploitation of Luminescent Rhenium(I) Tricarbonyl Polypyridine Complexes as Biomolecular and Cellular Probes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011* (24), 3551–3568. https://doi.org/10.1002/ejic.201100469.

(2) Stephenson, K. A.; Banerjee, S. R.; Besanger, T.; Sogbein, O. O.; Levadala, M. K.; McFarlane, N.; Lemon, J. A.; Boreham, D. R.; Maresca, K. P.; Brennan, J. D.; Babich, J. W.; Zubieta, J.; Valliant, J. F. Bridging the Gap between in Vitro and in Vivo Imaging: Isostructural Re and ^{99m} Tc Complexes for Correlating Fluorescence and Radioimaging Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (28), 8598–8599. https://doi.org/10.1021/ja047751b.

(3) Gasser, G.; Pinto, A.; Neumann, S.; Sosniak, A. M.; Seitz, M.; Merz, K.; Heumann, R.; Metzler-Nolte, N. Synthesis, Characterisation and Bioimaging of a Fluorescent Rhenium-Containing PNA Bioconjugate. *Dalton Trans* **2012**, *41* (8), 2304–2313. https://doi.org/10.1039/C2DT12114J.

(4) Clède, S.; Policar, C. Metal-Carbonyl Units for Vibrational and Luminescence Imaging: Towards Multimodality. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (3), 942–958. https://doi.org/10.1002/chem.201404600.

(5) Ye, R.-R.; Tan, C.-P.; Lin, Y.-N.; Ji, L.-N.; Mao, Z.-W. A Phosphorescent Rhenium(I) Histone Deacetylase Inhibitor: Mitochondrial Targeting and Paraptosis Induction. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (39), 8353–8356. https://doi.org/10.1039/C5CC02354H.

(6) Leonidova, A.; Gasser, G. Underestimated Potential of Organometallic Rhenium Complexes as Anticancer Agents. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9* (10), 2180–2193. https://doi.org/10.1021/cb500528c.

(7) Kitanovic, I.; Can, S.; Alborzinia, H.; Kitanovic, A.; Pierroz, V.; Leonidova, A.; Pinto, A.; Spingler, B.; Ferrari, S.; Molteni, R.; Steffen, A.; Metzler-Nolte, N.; Wölfl, S.; Gasser, G. A Deadly Organometallic Luminescent Probe: Anticancer Activity of a Re ^{I} Bisquinoline Complex. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (9), 2496–2507. https://doi.org/10.1002/chem.201304012.

(8) Collery, P.; Bastian, G.; Santoni, F.; Mohsen, A.; Wei, M.; Collery, T.; Tomas, A.; Desmaele, D.; D'Angelo, J. Uptake and Efflux of Rhenium in Cells Exposed to Rhenium Diseleno-Ether and Tissue Distribution of Rhenium and Selenium after Rhenium Diseleno-Ether Treatment in Mice. *Anticancer Res.* **2014**, *34* (4), 1679–1689.

(9) Aimene, Y.; Eychenne, R.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Novel Re(I) Tricarbonyl Coordination Compounds Based on 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Derivatives Bearing a 4-Amino-Substituted Benzenesulfonamide Arm: Synthesis, Crystal Structure, Computational Studies and Inhibitory Activity against Carbonic

Anhydrase I, II, and IX Isoforms†. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 773–782. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1585835.

(10)Aimene, Y.; Eychenne, R.; Rodriguez, F.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon-Merceron, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Synthesis, Crystal Structure, Inhibitory Activity and Molecular Docking of Coumarins/Sulfonamides Containing Triazolyl Pyridine Moiety as Potent Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *Crystals* **2021**, *11* (9), 1076. https://doi.org/10.3390/cryst11091076.

(11)Ourdjini, Z.; Kraim, K.; Winum, J.-Y.; Benoist, E.; Seridi, A. A Combined DFT and Molecular Docking Study on Novel Tricarbonylrhenium(I) Complexes Bearing Mono- and Bivalent Benzenesulfonamide Scaffolds as Human Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1282*, 135211. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135211.

(12)Can, D.; Spingler, B.; Schmutz, P.; Mendes, F.; Raposinho, P.; Fernandes, C.; Carta, F.; Innocenti, A.; Santos, I.; Supuran, C. T.; Alberto, R. [(Cp-R)M(CO)3] (M=Re or 99mTc) Arylsulfonamide, Arylsulfamide, and Arylsulfamate Conjugates for Selective Targeting of Human Carbonic Anhydrase IX. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (14), 3354–3357. https://doi.org/10.1002/anie.201107333.

(13)Wähler, K.; Ludewig, A.; Szabo, P.; Harms, K.; Meggers, E. Rhenium Complexes with Red-Light-Induced Anticancer Activity. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014* (5), 807–811. https://doi.org/10.1002/ejic.201301474.

(14)Leonidova, A.; Pierroz, V.; Rubbiani, R.; Lan, Y.; Schmitz, A. G.; Kaech, A.; Sigel, R. K. O.; Ferrari, S.; Gasser, G. Photo-Induced Uncaging of a Specific Re(I) Organometallic Complex in Living Cells. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (10), 4044. https://doi.org/10.1039/C3SC53550A.

(15)Alberto, R. The Particular Role of Radiopharmacy within Bioorganometallic Chemistry. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (6), 1179–1186. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.019.

(16)Pagoni, C.-C.; Xylouri, V.-S.; Kaiafas, G. C.; Lazou, M.; Bompola, G.; Tsoukas, E.; Papadopoulou, L. C.; Psomas, G.; Papagiannopoulou, D. Organometallic Rhenium Tricarbonyl–Enrofloxacin and –Levofloxacin Complexes: Synthesis, Albumin-Binding, DNA-Interaction and Cell Viability Studies. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2019**, *24* (5), 609–619. https://doi.org/10.1007/s00775-019-01666-1.

(17)Papagiannopoulou, D. Technetium-99m Radiochemistry for Pharmaceutical Applications. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2017**, *60* (11), 502–520. https://doi.org/10.1002/jlcr.3531.

(18)Cutler, C. S.; Hennkens, H. M.; Sisay, N.; Huclier-Markai, S.; Jurisson, S. S. Radiometals for Combined Imaging and Therapy. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (2), 858–883. https://doi.org/10.1021/cr3003104.

(19)Konkankit, C. C.; Marker, S. C.; Knopf, K. M.; Wilson, J. J. Anticancer Activity of Complexes of the Third Row Transition Metals, Rhenium, Osmium, and Iridium. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (30), 9934–9974. https://doi.org/10.1039/C8DT01858H.

(20)Knopf, K. M.; Murphy, B. L.; MacMillan, S. N.; Baskin, J. M.; Barr, M. P.; Boros, E.; Wilson, J. J. In Vitro Anticancer Activity and in Vivo Biodistribution of Rhenium(I) Tricarbonyl Aqua Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (40), 14302–14314. https://doi.org/10.1021/jacs.7b08640.

(21)Imstepf, S.; Pierroz, V.; Rubbiani, R.; Felber, M.; Fox, T.; Gasser, G.; Alberto, R. Organometallic Rhenium Complexes Divert Doxorubicin to the Mitochondria. *Angew. Chem.* **2016**, *128* (8), 2842–2845. https://doi.org/10.1002/ange.201511432.

(22)Leonidova, A.; Pierroz, V.; Adams, L. A.; Barlow, N.; Ferrari, S.; Graham, B.; Gasser, G. Enhanced Cytotoxicity through Conjugation of a “Clickable” Luminescent Re(I) Complex to a Cell-Penetrating Lipopeptide. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (7), 809–814. https://doi.org/10.1021/ml500158w.

(23)Scattergood, P. A.; Sinopoli, A.; Elliott, P. I. P. Photophysics and Photochemistry of 1,2,3-Triazole-Based Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *350*, 136–154. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.06.017.

(24)Scattergood, P. A.; Elliott, P. I. P. An Unexpected Journey from Highly Tunable Phosphorescence to Novel Photochemistry of 1,2,3-Triazole-Based Complexes. *Dalton Trans.* **2017**, *46* (47), 16343–16356. https://doi.org/10.1039/C7DT03836D.

(25)Van Hilst, Q. V. C.; Lagesse, N. R.; Preston, D.; Crowley, J. D. Functional Metal Complexes from CuAAC “Click” Bidentate and Tridentate Pyridyl-1,2,3-Triazole Ligands. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (4), 997–1002. https://doi.org/10.1039/C7DT04570K.

(26)Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-Catalyzed Azide−Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2952–3015. https://doi.org/10.1021/cr0783479.

(27)Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.

(28)Die Ekamangane. *Naturwissenschaften* **1925**, *13* (26), 567–574. https://doi.org/10.1007/BF01558746.

(29)Carlen, J.-C.; Bryskin, B. D. Rhenium - A Unique Rare Metal. *Mater. Manuf. Process.* **1994**, *9* (6), 1087–1104. https://doi.org/10.1080/10426919408934977.

(30)Fleischer, M. The Geochemistry of Rhenium, with Special Reference to Its Occurrence in Molybdenite. *Econ. Geol.* **1959**, *54* (8), 1406–1413. https://doi.org/10.2113/gsecongeo.54.8.1406.

(31)Liu, S. The Role of Coordination Chemistry in the Development of Target-Specific Radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (7), 445. https://doi.org/10.1039/b309961j.

(32)Asamoto, R. R.; Novak, P. E. Tungsten-Rhenium Thermocouples for Use at High Temperatures. *Rev. Sci. Instrum.* **1968**, *39* (8), 1233–1233. https://doi.org/10.1063/1.1683642.

(33)Polo, A. S.; Itokazu, M. K.; Murakami Iha, N. Y. Metal Complex Sensitizers in Dye-Sensitized Solar Cells. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (13–14), 1343–1361. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.04.013.

(34)Deutsch, E.; Libson, K.; Vanderheyden, J.-L.; Ketring, A. R.; Maxon, H. R. The Chemistry of Rhenium and Technetium as Related to the Use of Isotopes of These Elements in Therapeutic and Diagnostic Nuclear Medicine. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B* **1986**, *13* (4), 465–477. https://doi.org/10.1016/0883-2897(86)90027-9.

(35)Bauer, E. B.; Haase, A. A.; Reich, R. M.; Crans, D. C.; Kühn, F. E. Organometallic and Coordination Rhenium Compounds and Their Potential in Cancer Therapy. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *393*, 79–117. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.04.014.

(36)Jürgens, S.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. Rhenium and Technetium Based Radiopharmaceuticals: Development and Recent Advances. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 83–89. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.07.042.

(37)Abram, U.; Alberto, R. Technetium and Rhenium: Coordination Chemistry and Nuclear Medical Applications. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17* (8), 1486–1500. https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000800004.

(38)Cannizzo, A.; Blanco-Rodríguez, A. M.; El Nahhas, A.; Šebera, J.; Záliš, S.; Vlček, A.; Chergui, M. Femtosecond Fluorescence and Intersystem Crossing in Rhenium(I) Carbonyl−Bipyridine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (28), 8967–8974. https://doi.org/10.1021/ja710763w.

(39)El Nahhas, A.; Consani, C.; Blanco-Rodríguez, A. M.; Lancaster, K. M.; Braem, O.; Cannizzo, A.; Towrie, M.; Clark, I. P.; Záliš, S.; Chergui, M.; Vlček, A. Ultrafast Excited-State Dynamics of Rhenium(I) Photosensitizers [Re(Cl)(CO) $_3$ (N,N)] and [Re(Imidazole)(CO) $_3$ (N,N)] $^+$: Diimine Effects. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (7), 2932–2943. https://doi.org/10.1021/ic102324p.

(40)Wrighton, M.; Morse, D. L. Nature of the Lowest Excited State in Tricarbonylchloro-1,10-Phenanthrolinerhenium(I) and Related Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (4), 998–1003. https://doi.org/10.1021/ja00811a008.

(41)Uppal, B. S.; Booth, R. K.; Ali, N.; Lockwood, C.; Rice, C. R.; Elliott, P. I. P. Synthesis and Characterisation of Luminescent Rhenium Tricarbonyl Complexes with Axially Coordinated 1,2,3-Triazole Ligands. *Dalton Trans.* **2011**, *40* (29), 7610. https://doi.org/10.1039/c1dt10634a.

(42)Obata, M.; Kitamura, A.; Mori, A.; Kameyama, C.; Czaplewska, J. A.; Tanaka, R.; Kinoshita, I.; Kusumoto, T.; Hashimoto, H.; Harada, M.; Mikata, Y.; Funabiki, T.; Yano, S. Syntheses, Structural

Characterization and Photophysical Properties of 4-(2-Pyridyl)-1,2,3-Triazole Rhenium(i) Complexes. *Dalton Trans.* **2008**, No. 25, 3292. https://doi.org/10.1039/b718538c.

(43)Connell, T. U.; Hayne, D. J.; Ackermann, U.; Tochon-Danguy, H. J.; White, J. M.; Donnelly, P. S. Rhenium and Technetium Tricarbonyl Complexes of 1,4-Substituted Pyridyl-1,2,3-Triazole Bidentate 'Click' Ligands Conjugated to a Targeting RGD Peptide: $Re(CO)_3$ and $Tc(CO)_3$ Complexes with 'Click'-RGD Ligands. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2014**, *57* (4), 262–269. https://doi.org/10.1002/jlcr.3169.

(44)Bertrand, H. C.; Clède, S.; Guillot, R.; Lambert, F.; Policar, C. Luminescence Modulations of Rhenium Tricarbonyl Complexes Induced by Structural Variations. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (12), 6204–6223. https://doi.org/10.1021/ic5007007.

(45)Lo, W. K. C.; Huff, G. S.; Cubanski, J. R.; Kennedy, A. D. W.; McAdam, C. J.; McMorran, D. A.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. Comparison of Inverse and Regular 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole "Click" Complexes: Structures, Stability, Electrochemical, and Photophysical Properties. *Inorg. Chem.* **2015**, *54* (4), 1572–1587. https://doi.org/10.1021/ic502557w.

(46)Ching, H. Y. V.; Wang, X.; He, M.; Perujo Holland, N.; Guillot, R.; Slim, C.; Griveau, S.; Bertrand, H. C.; Policar, C.; Bedioui, F.; Fontecave, M. Rhenium Complexes Based on 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Ligands: A New Class of CO_2 Reduction Catalysts. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (5), 2966–2976. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b03078.

(47)Kim, T. Y.; Elliott, A. B. S.; Shaffer, K. J.; John McAdam, C.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. Rhenium(I) Complexes of Readily Functionalized Bidentate Pyridyl-1,2,3-Triazole "Click" Ligands: A Systematic Synthetic, Spectroscopic and Computational Study. *Polyhedron* **2013**, *52*, 1391–1398. https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.05.003.

(48)Wolff, M.; Munoz, L.; François, A.; Carrayon, C.; Seridi, A.; Saffon, N.; Picard, C.; Machura, B.; Benoist, E. Tricarbonylrhenium Complexes from 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Ligands Bearing a 4-Substituted Phenyl Arm: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (19), 7019. https://doi.org/10.1039/c3dt33071k.

(49)Huff, G. S.; Lo, W. K. C.; Horvath, R.; Turner, J. O.; Sun, X.-Z.; Weal, G. R.; Davidson, H. J.; Kennedy, A. D. W.; McAdam, C. J.; Crowley, J. D.; George, M. W.; Gordon, K. C. Excited States of Triphenylamine-Substituted 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Complexes. *Inorg. Chem.* **2016**, *55* (23), 12238–12253. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01959.

(50)George, M. W.; Johnson, F. P. A.; Westwell, J. R.; Hodges, P. M.; Turner, J. J. Excited-State Properties and Reactivity of $[ReCL(CO)_3$ (2,2′-Bipy)](2,2′-Bipy = 2,2′-Bipyridyl) Studied by

Time-Resolved Infrared Spectroscopy. *J Chem Soc Dalton Trans* **1993**, No. 19, 2977–2979. https://doi.org/10.1039/DT9930002977.

(51)Schoonover, J. R.; Strouse, G. F.; Dyer, R. B.; Bates, W. D.; Chen, P.; Meyer, T. J. Application of Time-Resolved, Step-Scan Fourier Transform Infrared Spectroscopy to Excited-State Electronic Structure in Polypyridyl Complexes of Rhenium(I). *Inorg. Chem.* **1996**, *35* (2), 273–274. https://doi.org/10.1021/ic950905r.

(52)Lo, K. K.-W.; Louie, M.-W.; Zhang, K. Y. Design of Luminescent Iridium(III) and Rhenium(I) Polypyridine Complexes as in Vitro and in Vivo Ion, Molecular and Biological Probes. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254* (21–22), 2603–2622. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.01.014.

(53)Hostachy, S.; Swiecicki, J.-M.; Sandt, C.; Delsuc, N.; Policar, C. Photophysical Properties of Single Core Multimodal Probe for Imaging (SCoMPI) in a Membrane Model and in Cells. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (7), 2791–2795. https://doi.org/10.1039/C5DT03819G.

(54)Huang, R.; Langille, G.; Gill, R. K.; Li, C. M. J.; Mikata, Y.; Wong, M. Q.; Yapp, D. T.; Storr, T. Synthesis, Characterization, and Biological Studies of Emissive Rhenium–Glutamine Conjugates. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2013**, *18* (7), 831–844. https://doi.org/10.1007/s00775-013-1023-3.

(55)Clède, S.; Delsuc, N.; Laugel, C.; Lambert, F.; Sandt, C.; Baillet-Guffroy, A.; Policar, C. An Easy-to-Detect Nona-Arginine Peptide for Epidermal Targeting. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (13), 2687–2689. https://doi.org/10.1039/C4CC08737B.

(56)Czaplewska, J. A.; Theil, F.; Altuntas, E.; Niksch, T.; Freesmeyer, M.; Happ, B.; Pretzel, D.; Schäfer, H.; Obata, M.; Yano, S.; Schubert, U. S.; Gottschaldt, M. Glycoconjugated Rhenium(I) and 99m-Technetium(I) Carbonyl Complexes from Pyridyltriazole Ligands Obtained by "Click Chemistry." *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014* (36), 6290–6297. https://doi.org/10.1002/ejic.201402881.

(57)Clède, S.; Lambert, F.; Sandt, C.; Gueroui, Z.; Réfrégiers, M.; Plamont, M.-A.; Dumas, P.; Vessières, A.; Policar, C. A Rhenium Tris-Carbonyl Derivative as a Single Core Multimodal Probe for Imaging (SCoMPI) Combining Infrared and Luminescent Properties. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (62), 7729. https://doi.org/10.1039/c2cc32163g.

(58)Clède, S.; Lambert, F.; Saint-Fort, R.; Plamont, M.-A.; Bertrand, H.; Vessières, A.; Policar, C. Influence of the Side-Chain Length on the Cellular Uptake and the Cytotoxicity of Rhenium Triscarbonyl Derivatives: A Bimodal Infrared and Luminescence Quantitative Study. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (28), 8714–8722. https://doi.org/10.1002/chem.201402471.

(59)François, A.; Auzanneau, C.; Le Morvan, V.; Galaup, C.; Godfrey, H. S.; Marty, L.; Boulay, A.; Artigau, M.; Mestre-Voegtlé, B.; Leygue, N.; Picard, C.; Coulais, Y.; Robert, J.; Benoist, E. A

Functionalized Heterobimetallic ^{99m} Tc/Re Complex as a Potential Dual-Modality Imaging Probe: Synthesis, Photophysical Properties, Cytotoxicity and Cellular Imaging Investigations. *Dalton Trans* **2014**, *43* (2), 439–450. https://doi.org/10.1039/C3DT51968F.

(60)Coogan, M. P.; Doyle, R. P.; Valliant, J. F.; Babich, J. W.; Zubieta, J. Single Amino Acid Chelate Complexes of the $M(CO)_3^+$ Core for Correlating Fluorescence and Radioimaging Studies (M = ^{99m} Tc or Re): Fluorescence Imaging with Re-Tricarbonyl Compounds. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2014**, *57* (4), 255–261. https://doi.org/10.1002/jlcr.3164.

(61)Lu, G.; Hillier, S. M.; Maresca, K. P.; Zimmerman, C. N.; Eckelman, W. C.; Joyal, J. L.; Babich, J. W. Synthesis and SAR of Novel Re/ ^{99m} Tc-Labeled Benzenesulfonamide Carbonic Anhydrase IX Inhibitors for Molecular Imaging of Tumor Hypoxia. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (2), 510–520. https://doi.org/10.1021/jm3015348.

(62)Morais, M.; Paulo, A.; Gano, L.; Santos, I.; Correia, J. D. G. Target-Specific Tc(CO)3-Complexes for in Vivo Imaging. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *744*, 125–139. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.05.050.

(63)Kluba, C.; Mindt, T. Click-to-Chelate: Development of Technetium and Rhenium-Tricarbonyl Labeled Radiopharmaceuticals. *Molecules* **2013**, *18* (3), 3206–3226. https://doi.org/10.3390/molecules18033206.

(64)Alberto, R. Radiopharmaceuticals. *In Bioorganometallics*; Jaouen, G., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005; pp 97-124.

(65)Alberto, R.; Ortner, K.; Wheatley, N.; Schibli, R.; Schubiger, A. P. Synthesis and Properties of Boranocarbonate: A Convenient in Situ CO Source for the Aqueous Preparation of [^{99m} $Tc(OH_2)_3(CO)_3]^+$. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (13), 3135–3136. https://doi.org/10.1021/ja003932b.

(66)Piccinonna, S.; Denora, N.; Margiotta, N.; Laquintana, V.; Trapani, G.; Natile, G. Synthesis, Characterization, and Binding to the Translocator Protein (18 KDa, TSPO) of a New Rhenium Complex as a Model of Radiopharmaceutical Agents. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639* (8–9), 1606–1612. https://doi.org/10.1002/zaac.201300110.

(67)Lecina, J.; Palacios, Ò.; Atrian, S.; Capdevila, M.; Suades, J. Rhenium and Technetium Tricarbonyl, {M(CO)3}+ (M = Tc, Re), Binding to Mammalian Metallothioneins: New Insights into Chemical and Radiopharmaceutical Implications. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2015**, *20* (3), 465–474. https://doi.org/10.1007/s00775-014-1226-2.

(68)Burai, R.; Ramesh, C.; Nayak, T. K.; Dennis, M. K.; Bryant, B. K.; Prossnitz, E. R.; Arterburn, J. B. Synthesis and Characterization of Tricarbonyl-Re/Tc(I) Chelate Probes Targeting the G Protein-Coupled Estrogen Receptor GPER/GPR30. *PLoS ONE* **2012**, *7* (10), e46861. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046861.

(69)Schaffer, P.; Gleave, J. A.; Lemon, J. A.; Reid, L. C.; Pacey, L. K. K.; Farncombe, T. H.; Boreham, D. R.; Zubieta, J.; Babich, J. W.; Doering, L. C.; Valliant, J. F. Isostructural Fluorescent and Radioactive Probes for Monitoring Neural Stem and Progenitor Cell Transplants. *Nucl. Med. Biol.* **2008**, *35* (2), 159–169. https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2007.11.001.

(70)Bartholomä, M.; Valliant, J.; Maresca, K. P.; Babich, J.; Zubieta, J. Single Amino Acid Chelates (SAAC): A Strategy for the Design of Technetium and Rhenium Radiopharmaceuticals. *Chem Commun* **2009**, No. 5, 493–512. https://doi.org/10.1039/B814903H.

(71)Yazdani, A.; Janzen, N.; Banevicius, L.; Czorny, S.; Valliant, J. F. Imidazole-Based [2 + 1] Re(I)/ ^{99m}Tc(I) Complexes as Isostructural Nuclear and Optical Probes. *Inorg. Chem.* **2015**, *54* (4), 1728–1736. https://doi.org/10.1021/ic502663p.

Chapitre II

Les anhydrases carboniques

II.1. Introduction

Étant donné les recherches préalables et l'intérêt croissant de notre équipe pour les anhydrases carboniques, il était naturel de les choisir comme cibles biologiques dans nos travaux. Ces dernières années, plusieurs études se sont concentrées sur ces enzymes. De plus, leur implication dans divers processus pathologiques plus ou moins graves tels que l'obésité, le glaucome, certains dysfonctionnements neurologiques et même le processus métastatique lié au cancer, en fait des cibles d'une importance capitale en chimie médicinale.

Les anhydrases carboniques (ACs, EC 4.2.1.1) sont un groupe de métalloenzymes exprimées de manière ubiquitaire, qui catalysent l'hydratation réversible du dioxyde de carbone en bicarbonate et en proton (**Figure II.1**)[1].

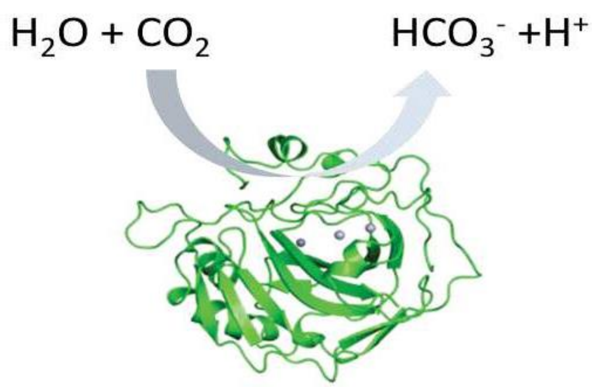


Figure II.1: Catalyse de l'hydratation du CO_2 par l'anhydrase carbonique.

Ces enzymes sont exprimées dans la plupart des organismes vivants et sont codées par huit familles de gènes évolutivement distinctes : α-, β-, γ-, δ-, η-, θ-, ζ-, et ι-ACs. Les α-ACs ont été observés chez les vertébrés, les procaryotes, les champignons, les algues, les protozoaires et les plantes[2], et constituent la seule classe observée chez l'homme[3,4]. Les β-ACs sont exprimés chez les procaryotes, les plantes, les champignons, les protozoaires, les arthropodes et les nématodes[5–10]. Les γ-ACs sont présents dans de nombreuses plantes, champignons et procaryotes. Les δ-ACs et ζ-ACs sont présents chez les diatomées marines[2,9]. Les η-ACs ont été identifiés chez l'agent causal du paludisme, *Plasmodium* spp., et les θ-ACs ont été identifiés chez les diatomées marines[2,11,12]. Les Iota(ι)-ACs ont récemment été signalés comme étant exprimés chez les diatomées et les bactéries[13]. Les α-ACs ont été largement étudiées en raison de leur rôle dans la physiologie humaine et la pathologie des maladies[4].

Les humains expriment 15 isoformes différentes, dont 12 sont catalytiquement actives et se distinguent les unes des autres par leur activité catalytique, leur localisation subcellulaire et leur distribution tissulaire (**Tableau II.1**). Plus précisément, il existe huit isoformes cytosoliques (AC I, II, III, VII, VIII, X, XI et XIII), deux isoformes mitochondriales (AC VA et VB), une isoforme sécrétée (AC VI), trois isoformes transmembranaires (AC IX, XII et XIV) et une isoforme ancrée par GPI (AC IV)[14]. Les isoformes AC VIII, X et XI sont non catalytiques en raison de l'absence d'un ou plusieurs résidus d'histidine de coordination et sont appelées protéines liées à l'AC (CA-RP)[15].

La principale responsabilité des isoformes I et II réside dans leur rôle physiologique, tandis que d'autres isoformes sont impliquées dans des phénomènes pathologiques tels que le cancer (AC IX et XII), l'épilepsie (AC VII), l'obésité (AC IX), la diurèse (AC II, AC IV, AC XII et AC XIV) ou l'ostéoporose (AC IV et AC XIV)[16,17].

Tableau II.1: Distribution des organes/tissus, localisation subcellulaire et activité de l'hydrase de CO_2 des 15 isoformes α-AC humaines[4].

Isoforme	Distribution des organes/tissus	Localisation Subcellulaire	Activité catalytique (hydratation du CO2)
AC I	Érythrocytes, tractus gastro-intestinal, œil	Cytosolique	Faible
AC II	Érythrocytes, œil, tractus gastro-intestinal, ostéoclastes osseux, rein, poumon, testicule, cerveau	Cytosolique	Haute
AC III	Muscle squelettique, adipocytes	Cytosolique	Très faible
AC IV	Reins, poumons, pancréas, capillaires cérébraux, colon, muscle cardiaque, yeux	Associée à la membrane	Moyenne
AC VA	Foie	Mitochondriale	Faible
AC VB	Cœur et muscles squelettiques, pancréas, reins, moelle épinière, tractus gastro-intestinal	Mitochondriale	Haute
AC VI	Glandes salivaires et mammaires	Sécrétée	Faible
AC VII	Système nerveux central	Cytosolique	Haute
AC VIII	Système nerveux central	Cytosolique	Non catalytique
AC IX	Tumeurs, muqueuse gastro-intestinale	Transmembranaire	Haute
AC X	Système nerveux central	Cytosolique	Non catalytique
AC XI	Système nerveux central	Cytosolique	Non catalytique
AC XII	Reins, intestin, épithéliums reproducteurs, œil, tumeurs	Transmembranaire	Faible
AC XIII	Reins, cerveau, poumons, intestin, appareil reproducteur	Cytosolique	Faible
AC XIV	Reins, cerveau, foie, yeux	Transmembranaire	Faible

II.2. Structure et mécanisme catalytique des α-ACs humaines

En 1972, Anders Liljas et ses collègues ont déterminé la première structure cristalline de l'AC II humaine[18]. Actuellement, le nombre de structures différentes de l'AC déposées dans la banque de données des protéines (www.rcsb.org), à la fois non ligandée et avec différents ligands, est d'environ 1000[19,20], et certaines de ces structures présentent une résolution ultrahaute (<1 Å).

Toutes les isoformes α-AC humaines présentent une similarité structurale élevée[21]. Elles ont une fente de site actif en forme de cône d'environ 15 Å de profondeur, où l'ion zinc est coordonné par trois résidus histidine His94, His96 et His119 (les acides aminés étant numérotés selon l'AC II) situés au fond du site actif de l'AC. La protéine présente un repliement caractéristique comprenant un feuillet β antiparallèle à dix brins complétés par plusieurs hélices α et des brins β supplémentaires (**Figure II.2**).

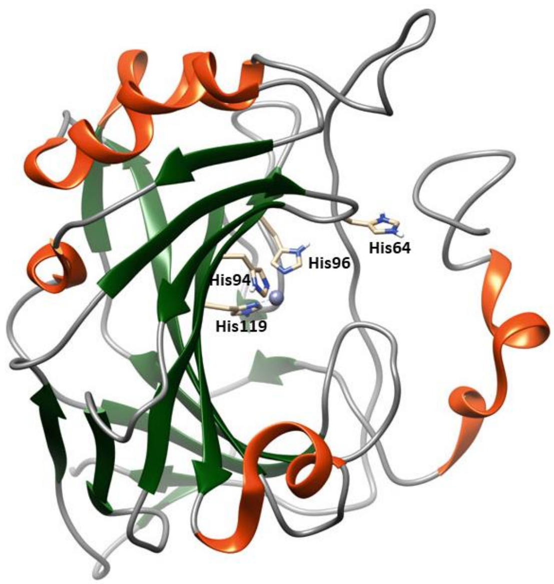


Figure II.2: La structure de l'AC II humaine. Les brins β sont colorés en vert, tandis que les hélices α sont en rouge. L'ion zinc est représenté par une sphère bleue coordonnée par les 3 résidus histidine, His94, His96 et His119. La quatrième histidine proche, His64, ne se lie pas au Zn^{2+}, mais joue un rôle de transfert de protons, représentée ici dans la position "externe".

Le site actif de l'AC humaine se caractérise par le fait qu'un côté de la fente est hydrophobe, tandis que l'autre est hydrophile. Cette caractéristique permet d'assurer la fonction catalytique de l'enzyme : Le CO_2 est une molécule très hydrophobe, qui présente une faible solubilité en milieu aqueux, et donc son piégeage et son orientation bénéficient de la partie hydrophobe du site active, tandis que le HCO_3^- et le H^+ sont des entités hydrophiles et sont transportés par la voie hydrophile[22].

La catalyse enzymatique est réalisée par l'AC selon le mécanisme ping-pong en deux étapes (où E représente l'enzyme et B—le tampon ou le solvant en vrac):

$$EZnOH^- + CO_2 \rightleftharpoons EZn(OH^-)CO_2 \rightleftharpoons EZnHCO_3^- \rightleftharpoons EZnH_2O + HCO_3^- \quad \text{(II.1)}$$

$$EZnH_2O \rightleftharpoons H^+EZnOH^- + B \rightleftharpoons EZnOH^- + BH^+ \quad \text{(II.2)}$$

Où $ZnOH^-$ effectue l'attaque nucléophile sur le CO_2, conduisant à la formation de HCO_3^- , tandis que la molécule d'eau reste liée à l'ion zinc, et sa conversion en OH^- est nécessaire pour régénérer le site actif pour le cycle de catalyse suivant. Le transfert de proton de la molécule liée à l'ion zinc vers le solvant en vrac est l'étape limitante de la vitesse globale de catalyse[23]. Dans les isoformes les plus rapides (comme AC II et AC IX), cette étape est assistée par le résidu de transfert de protons His64.

II.3. Rôles physiologiques

L'anhydrase carbonique est impliquée dans plusieurs rôles physiologiques incluant l'accès rapide au bicarbonate dans les globules rouges (GR), la sécrétion de fluide, l'équilibre acido-basique et donc la régulation du pH, la gluconéogenèse, l'uréogenèse, la production d'acide gastrique, la tumorigenèse, la lipogenèse, la sécrétion d'électrolytes, et le transport du CO_2 à partir des tissus[17,24–33].

Le CO_2 libéré par la respiration des tissus est faiblement soluble dans le sang et donc, pour être transporté, il est converti en HCO_3^- par l'AC dans les GR. De plus, le rôle de l'anhydrase carbonique dans des maladies telles que le glaucome est connu depuis longtemps. La sécrétion excessive d'humeur aqueuse dans l'œil entraîne une augmentation de la pression intra-oculaire. La réduction de l'activité de l'AC diminue la sécrétion de HCO_3^-et d'humeur aqueuse, réduisant ainsi la pression. De recherches récentes sur le rôle l'AC dans l'épilepsie, l'obésité, la douleur, ainsi que dans les cancers du sein et de l'intestin ont attiré l'attention[17,24,34–39].

II.4. Les pathologies liées aux α-ACs

La recherche sur les ACs a prouvé de manière exhaustive leur contribution significative dans des maladies telles que le glaucome, l'obésité, l'ostéoporose, le cancer, le mal des montagnes, l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et l'apnée du sommeil. Ainsi, de nombreuses isoformes d'anhydrases carboniques humaines (ACH) sont des cibles importantes pour la conception d'inhibiteurs ayant des applications cliniques (**Figure II.3**)[40–42].

L'AC I est largement présent dans plusieurs tissus et intervient dans certains états pathologiques tels que l'œdème rétinien et cérébral, bien que sa fonction physiologique précise reste en grande partie un mystère[43]. L'AC II est également présent en abondance dans de nombreux tissus et joue un rôle important dans de nombreuses pathologies telles que le glaucome, l'épilepsie, l'œdème, le mal des montagnes et les troubles rénaux[44,45]. L'AC III est lié au stress oxydatif et est associé à diverses maladies inflammatoires (par exemple, la myasthénie grave et la polyarthrite rhumatoïde [PR])[46–48].

L'isoforme AC IV est bien étudiée en tant que cible médicamenteuse pour le glaucome, les accidents vasculaires cérébraux et la rétinite pigmentaire[49,50]. Le rôle des isoformes mitochondriales (AC VA et AC VB) est bien documenté pour l'obésité[51]. Bien que le rôle de l'AC VI soit moins étudié, cette isoforme est impliquée dans la genèse des caries[52]. L'AC VII est une cible bien étudiée pour l'épilepsie et cette isoforme peut agir avec l'AC II et l'AC XIV dans le cerveau dans les processus liés à la cognition[53,54]. L'AC VIII a été étudié pour son implication dans les troubles neurodégénératifs ainsi que dans le retard mental[15].

Cependant, peu d'informations sont disponibles sur les isoformes non catalytiques AC VIII, X et XI concernant leurs fonctions physiologiques réelles[15]. Les AC IX et AC XII sont des cibles médicamenteuses bien étudiées pour les tumeurs/métastases hypoxiques, et leur inhibition contrôle activement la croissance, la progression et les métastases des tumeurs. L'AC IX est considéré comme un marqueur précieux du développement de la maladie dans de nombreux types de tumeurs hypoxiques. Cependant, l'AC XII est moins étudié que l'AC IX en tant que cible de médicaments anticancéreux, mais plusieurs rapports ont également évoqué son rôle dans la progression du cancer (**Figure II.3**)[55–58]. Certains rapports mentionnent également son rôle dans l'épilepsie et d'autres troubles du système nerveux central (SNC)[59]. L'AC XIII a été étudié pour son rôle dans la mobilité des spermatozoïdes et l'inhibition de cette isoforme pourrait être utilisée pour développer des agents contraceptifs[60]. En outre, l'isoforme AC XIV semble également être une cible pour l'épilepsie et certains types de rétinopathies[61,62].

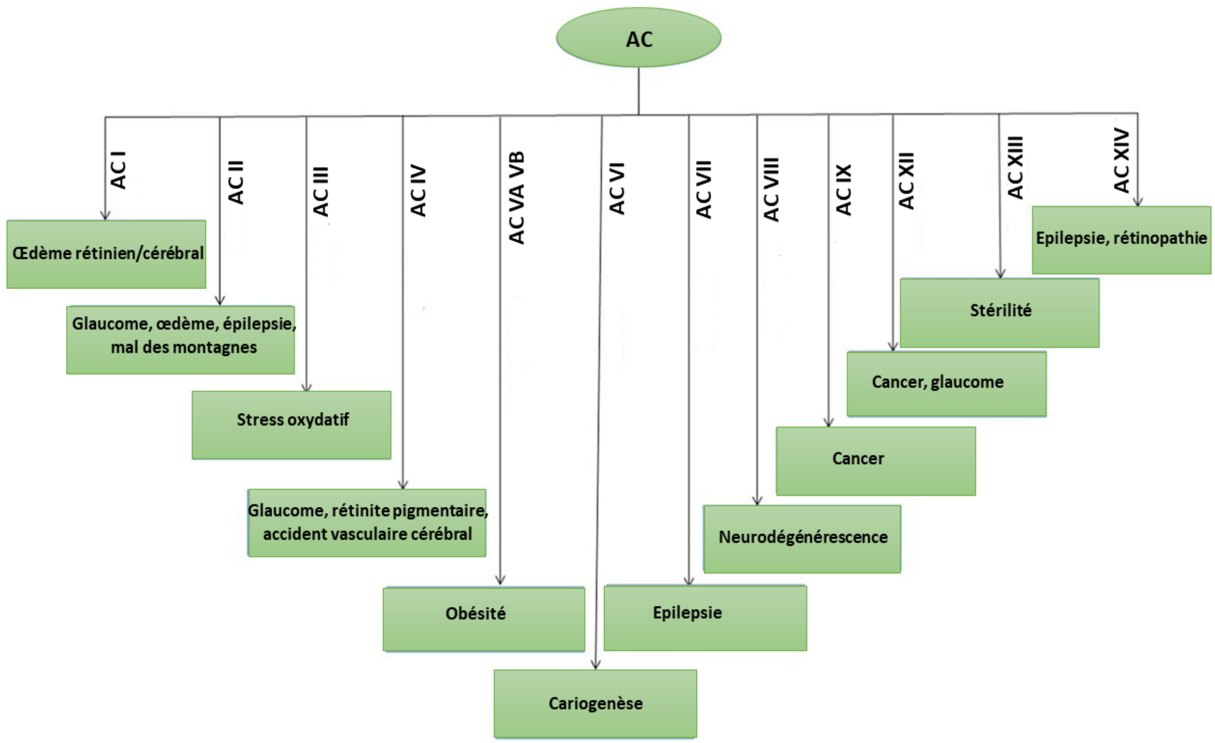


Figure II.3: Isoformes de l'ACH comme cibles médicamenteuses pour diverses pathologies. **AC**: anhydrase carbonique, **ACH**: anhydrase carbonique hunaine.

II.5. Inhibition de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) appartiennent à quatre classes principales : **(i)** les sulfonamides (et leurs isostères, tels que les sulfamates, les sulfamides et les dérivés similaires) et des anions complexant le métal, qui se coordonnent à l'ion Zn(II) du site actif de l'enzyme dans des géométries tétraédriques ou bipyramidales trigonales de l'ion métallique (**Figure II.4A et B**)[17], **(ii)** les phénols (tels que le phénol simple C_6H_5OH)[63,64], qui se lient à l'ion hydroxyde ou la molécule d'eau coordonnée au zinc du site actif, grâce à un réseau de deux liaisons hydrogène (**Figure II.4C**), **(iii)** les polyamines[17], telles que la spermine, la spermidine et les congénères, qui se lient de manière assez similaire mais non identique aux phénols, c'est-à-dire par ancrage à la molécule d'eau ou à l'ion hydroxyde coordonné au Zn(II) (**Figure II.4D**) et **(iv)** la classe récemment découverte d'IAC efficaces, les coumarines et les thiocoumarines, qui ont un mécanisme d'inhibition indépendant du Zn(II) et se lient (sous forme hydrolysée) dans la même région du site actif que les activateurs, en obstruant l'entrée du site actif (**Figure II.4E**)[64].

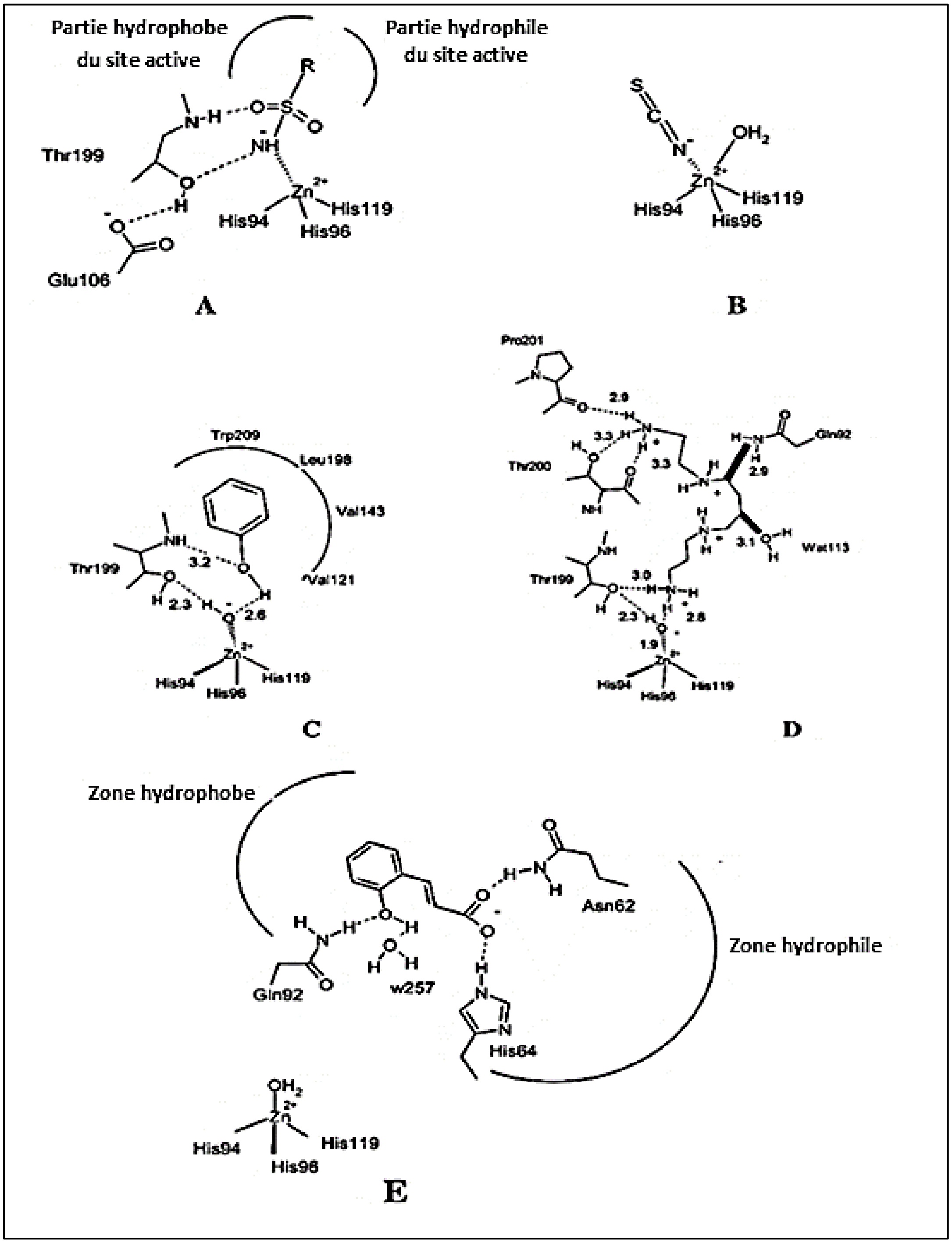


Figure II.4: Inhibition de l'AC par les sulfonamides (**A**) et des anions inorganiques (**B**); les phénols (**C**), la spermine (**D**), et des composés d'occlusion comme la coumarine hydrolysé en acide trans-2-hydroxycinnamique (**E**). Les chiffres représentent les distances (en Å), déterminées par des techniques de cristallographie aux rayons X. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes en pointillés.

II.5.1. La classe des sulfonamides

Le groupe sulfonamide (R-SO_2NH_2) est la fonction qui se lie à l'atome de zinc (ZBF : Zinc Binding Function) la plus importante et largement utilisée pour la conception des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)[17,65–70], avec au moins 20 de ces composés en utilisation clinique depuis des décennies ou en développement clinique récent (**Figure II.5**)[66–71]. Depuis la première preuve de leurs propriétés inhibitrices de l'AC[71], ces molécules ont été largement étudiées au moyen d'études cinétiques, physiologiques et pharmacologiques[17,24,72–75].

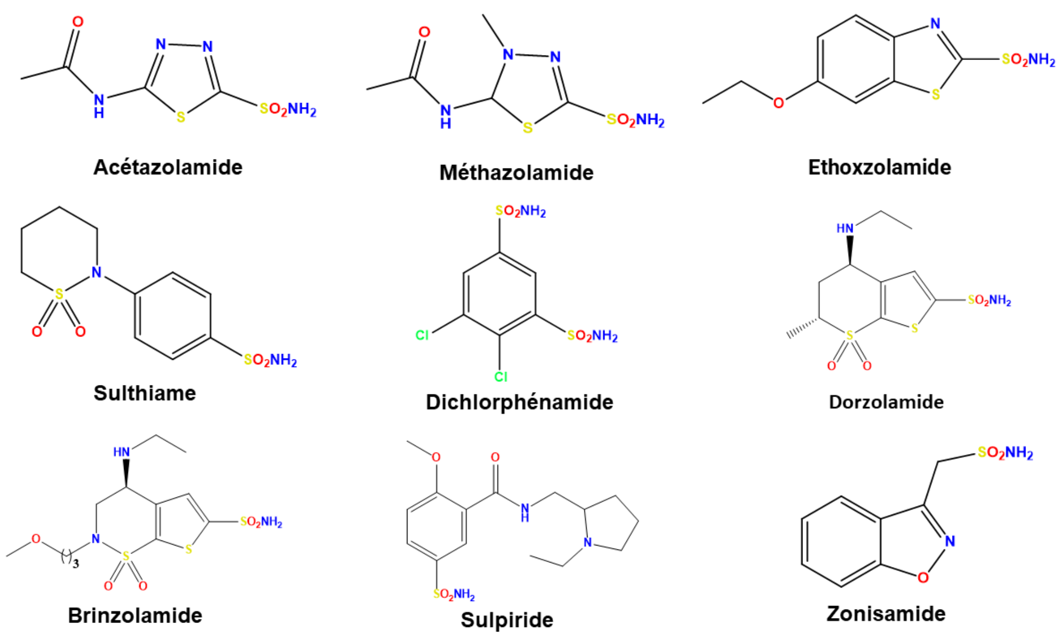


Figure II.5: Exemples d'inhibiteurs cliniques de l'anhydrase carbonique.

Des études cristallographiques sont également disponibles pour de nombreux de leurs adduits avec plusieurs isoformes de l'AC[74,76,77], élucidant les facteurs clés responsables de la liaison du groupe sulfonamide au site actif de l'AC et justifiant les propriétés uniques de ce groupe d'ancrage. Dans tous les adduits étudiés, la liaison des dérivés sulfonamides est principalement due à la coordination de l'azote du sulfonamide déprotoné à l'ion catalytique Zn^{2+} [78], avec substitution conséquente de la molécule d'eau liée au zinc, et par deux liaisons hydrogène du groupe sulfonamide avec le résidu Thr199 (**Figure II.4A**)[37,79,80].

En outre, selon la nature du substituant R, des interactions supplémentaires avec la région hydrophile et/ou hydrophobe du site actif peuvent également être présentes (**Figure II.4A**)[74].

Ces études ont mis en évidence que le groupe sulfonamide est un ligand idéal du site actif de l'AC pour deux raisons principales : d'une part, il combine la charge négative de l'azote déprotoné avec l'ion zinc chargé positivement, d'autre part, la présence d'un proton sur l'atome d'azote coordonné satisfait le caractère accepteur de liaison hydrogène de l'atome Thr199OG1, qui forme une forte liaison hydrogène avec lui[74].

Parmi les sulfonamides, les benzenesulfonamides constituent la classe la plus courante et la mieux caractérisée. Le noyau phényle établit plusieurs interactions de van der Waals avec les résidus Gln92, Val121, Phe131, Leu198 et Thr200 (**Figure II.6**)[17,42,65].

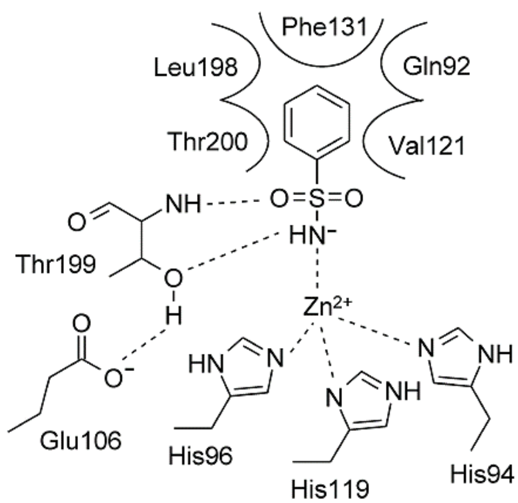


Figure II.6: Représentation schématique du mode de liaison du benzènesulfonamide avec le site actif de l'AC II (code PDB 2WEJ).

Les chercheurs ont réalisé de nombreuses tentatives réussies pour concevoir des inhibiteurs d'anhydrase carbonique (IAC) plus efficaces en incorporant différentes groupes dans le sulfonamide. Composés à base de métaux, tels que le ferrocène, le ruthénocène, le rhénium, le technétium et le ruthénium, portant le groupe sulfonamide, ont démontré un potentiel prometteur en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'enzyme anhydrase carbonique. Certains d'entre eux sont 10 à 100 fois plus puissants que les sulfonamides parents[81].

II.5.1.1. Complexes de Re/^{99m}Tc comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Alberto et ses collègues ont synthétisé quatre nouveaux complexes de type piano-stool (**15-18, Figure II.7A**) avec un groupe sulfonamide[82]. Les complexes **15-18** ont montré des affinités nanomolaires pour les anhydrases carboniques IX et XII liées au cancer. La structure co-cristalline du complexe **18** avec l'anhydrase carbonique II a montré que le groupe sulfonamide se liait au zinc catalytique (**Figure II.7B**). Il n'y avait pas d'interaction entre le groupe de queue substitué [(Cp)Re$(CO)_3$] et la protéine, mais la partie [(Cp)Re$(CO)_3$] interagissait avec les résidus hydrophobes Phe131, Leu198 et Pro202 (**Figure II.7B**). Pour étendre le concept de thérapie à la théranostique, les analogues 99mTc (**19 et 20**, **Figure II.7A**) de **17** et **18** ont été préparés. Les composés inertes de 99mTc ont montré un comportement biologique similaire à celui du rhénium, donc ces combinaisons d'inhibiteurs puissants de l'anhydrase carbonique pourraient être utilisées en théranostique, où le rhénium est utilisé pour la thérapie et les analogues de ^{99m}Tc sont utilisés pour le diagnostic.

Les études démontrent que les sulfonamides radiomarqués ayant des capacités thérapeutiques peuvent être utilisés non seulement pour visualiser les tumeurs hypoxiques, mais aussi pour inhiber la fonction des tumeurs hypoxiques[83]. Babich et ses collègues ont rapporté deux inhibiteurs d'AC IX à base de benzènesulfonamide, contenant des chélates tridentés complexés avec le noyau $M(CO)_3$ (M = Re pour le composé **21** ou ^{99m}Tc pour le composé **22**, respectivement) (**Figure II.7A**)[84]. L'affinité de liaison in vitro a montré que le complexe **22** radiomarqué avec le $^{99m}Tc(CO)_3^+$ était le composé le plus puissant, avec une valeur de IC50 de 9 nM contre l'anhydrase carbonique IX exprimant des cellules HeLa hypoxiques. Le travail a identifié un inhibiteur de l'anhydrase carbonique IX radiomarqué au $^{99m}Tc(CO)_3^+$de haute affinité, qui présente un potentiel dans le développement d'agents théranostiques pour traiter les tumeurs solides hypoxiques.

Notre groupe de recherche a également focalisé ses efforts sur le développement de nouveaux médicaments qui possèdent à la fois une forte capacité inhibitrice et une excellente sélectivité envers des isoformes spécifiques de l'anhydrase carbonique. Récemment, nous avons rapporté les activités inhibitrices de nouvelles séries de sulfonamide et de coumarine à base de 1,2,3-triazole-pyridine et de leurs complexes fac-$[Re(CO)_3]^+$ contre les isoformes I et II de l'ACH cytosolique, ainsi que contre les deux isoformes de l'ACH IX et de l'ACH XII associées à la transmembrane[85,86]. La majorité des ligands organiques synthétisés et leurs complexes métalliques ont démontré des activités inhibitrices nanomolaires contre les isozymes de l'ACH IX et l'ACH XII par rapport aux isoformes de l'ACH I et l'ACH II. Suite à ces résultats prometteurs, nous nous sommes intéressés à l'étude de cette classe unique de

complexes de rhénium(I) tricarbonylés pour leur potentiel en tant qu'agents anticancéreux, en combinant des études expérimentales et théoriques.

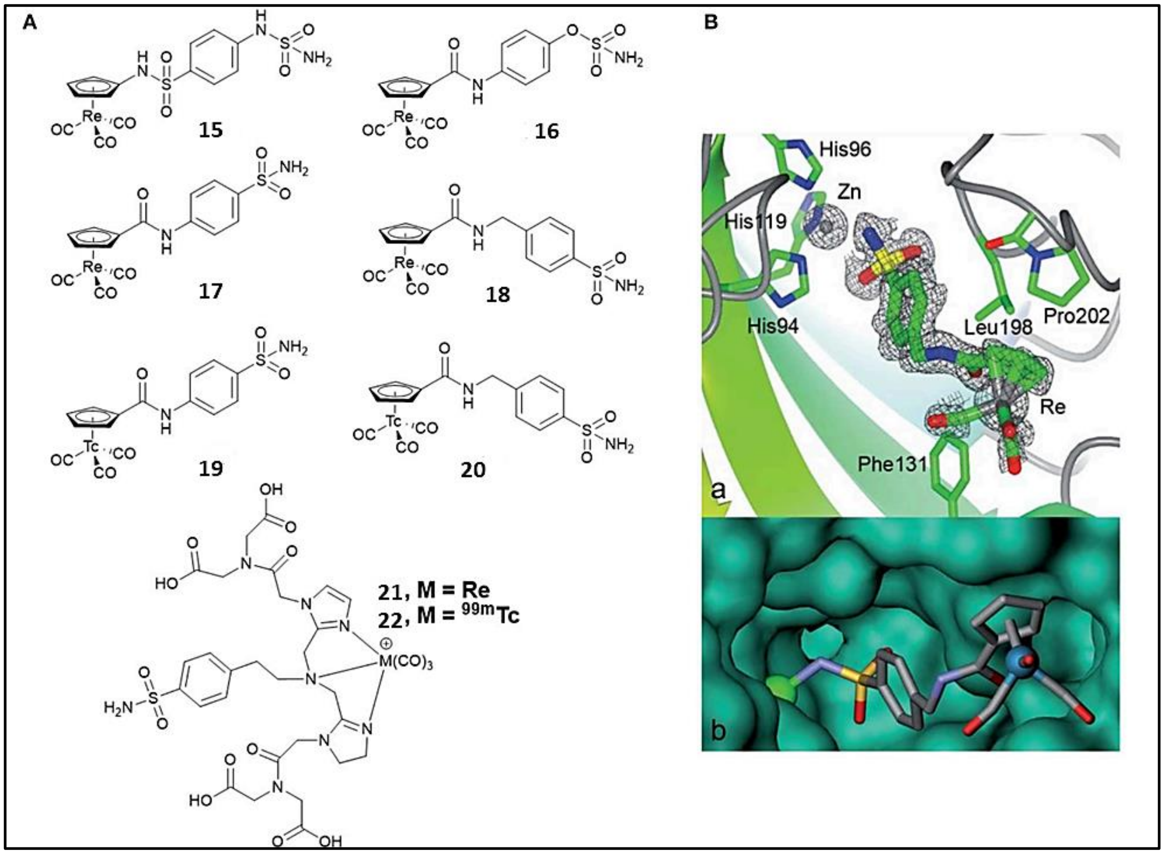


Figure II.7: (A) Structures chimiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique à base de Rhénium/^{99m} Technétium. (B) Structure co-cristalline du complexe **18** lié à l'AC II (Can et al., 2012b). (a) Carte de densité électronique du complexe **18** se liant au site actif de l'AC II. (b) Détail de la cavité de liaison de l'AC II avec le complexe **18**. L'ion zinc apparaît sous la forme d'une sphère verte.

II.5.2. Coumarines, nouvelle classe d'inhibiteurs

Les coumarines ont été découvertes pour la première fois lors d'un criblage général des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique de produits naturels, et sont rapidement devenues intéressantes en raison de l'observation d'une inhibition de l'anhydrase carbonique avec une affinité micromolaire à nanomolaire pour toutes les isoformes actives de l'anhydrase carbonique de type α, malgré l'absence d'un groupe se liant à l'atome de zinc (ZBG : Zinc Binding Group).

Les coumarines sont uniques par rapport à de nombreux autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique car elles sont considérées comme des prodrogues qui ne peuvent se lier à l'enzyme que sous

la forme de leur produit d'hydrolyse[87,88]. Les coumarines sont proposées pour se lier d'abord au site actif, subir une hydrolyse due à l'activité estérase de l'anhydrase carbonique, puis se réorienter pour éviter l'encombrement stériques. En raison de cette transformation chimique nécessaire, les coumarines sont considérées comme des composés suicides et leurs propriétés inhibitrices dépendent du temps[88].

La forme hydrolysée de l'inhibiteur se lie à l'entrée du site actif, bloquant l'entrée du substrat et empêchant la catalyse (**Figure II.8**)[87,88]. Étant donné que les coumarines se lient près ou à l'intérieur de la poche sélective où se trouvent la majorité des résidus uniques, cette classe constitue une base solide pour la conception d'inhibiteurs sélectifs d'isoformes. Il a été démontré que la spécificité de l'isoforme s'améliore avec l'ajout de substituants chimiques à la structure de la coumarine, la signification de cette amélioration dépendant du nombre et de la nature chimique des groupes fonctionnels[87].

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique à base de coumarine sont couramment étudiés en relation avec les isoformes associées aux tumeurs, AC IX et AC XII. Par exemple, la conception de coumarines substituées en position 7 avec des substituants aryl-triazole utilisant la chimie de click a conduit à des composés qui présentent une inhibition sélective in vitro par rapport à l'AC I et l'AC II cytosoliques[89]. De plus, le développement d'inhibiteurs de 7-glycosyl coumarine qui montrent non seulement des profils d'inhibition sélective in vitro, mais qui présentent également des effets thérapeutiques dans des modèles de souris de cancer du sein métastatique, souligne le fort potentiel de l'utilisation des inhibiteurs de coumarine en combinaison avec les chimiothérapies standard en tant que nouveau traitement du cancer [90].

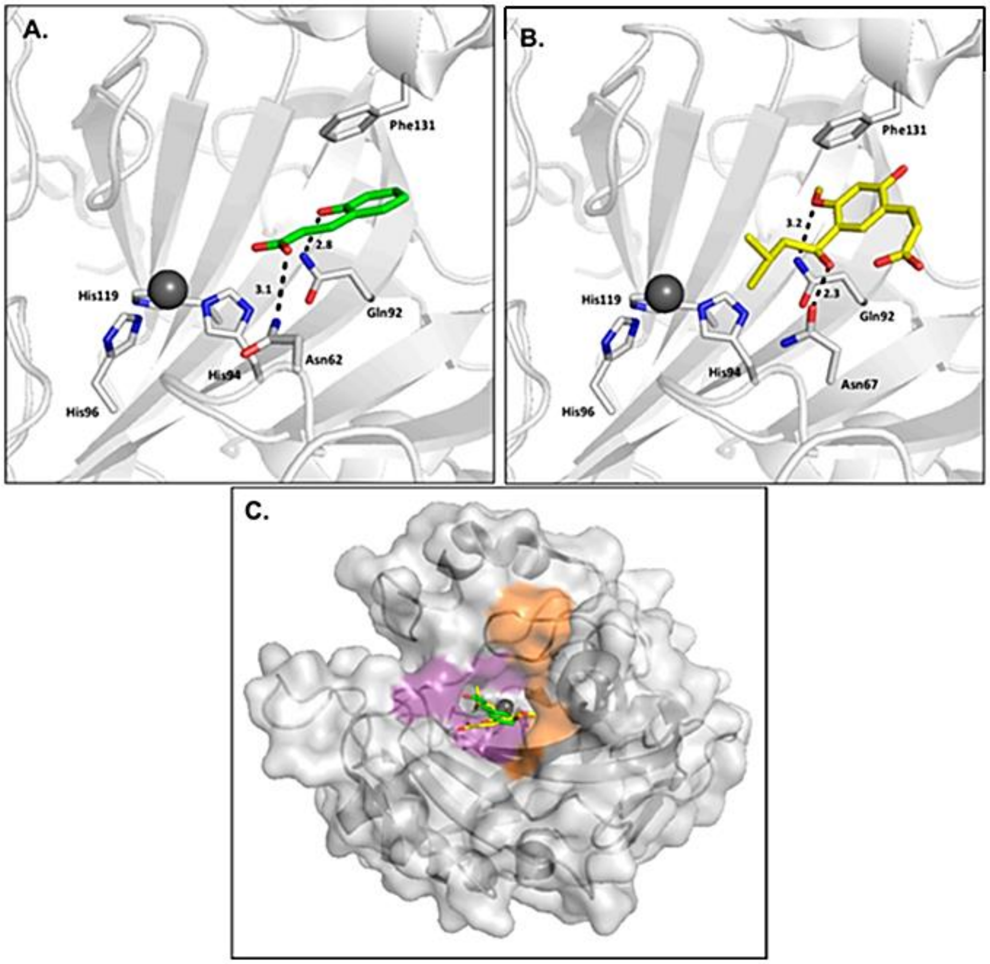


Figure II.8 : (A) Acide trans-2-hydroxycinnamique (vert) en complexe avec l'AC II (gris) (PDB:5BNL)[88]; **(B)** Acide (2Z)-3-{2-hydroxy-5-[(1S)-1-hydroxy-3-méthylbutyl]-4-méthoxyphényl}prop-2-énoïque (jaune) en complexe avec l'AC II (gris) (PDB:3F8E)[87]; **(C)** Superposition des produits d'hydrolyse de l'inhibiteur de la coumarine à la surface de l'AC II.

II.6. La multivalence pour l'inhibition des α-ACs

Dans la littérature, plusieurs approches ont été décrites pour améliorer la sélectivité et l'affinité des inhibiteurs envers les différentes isoformes des α-ACs. Bien que la conception d'inhibiteurs monovalents soit la plus couramment utilisée dans ces études, quelques travaux ont également exploré la stratégie de la multivalence sur ces enzymes. Ces études ont montré des résultats très encourageants en termes d'augmentation de la sélectivité et de l'affinité, ainsi que des modes d'interactions possibles.

II.6.1. Approche bivalente

Les anhydrases carboniques présentent un site catalytique extrêmement conservé. Néanmoins, chaque enzyme a une distribution de résidus d'acides aminés différente autour du site catalytique ainsi qu'en surface. Cette disparité offre la possibilité d'une approche bivalente : l'utilisation de ligands puissants qui non seulement inhibent efficacement l'activité de l'enzyme en se liant au site actif, mais qui permettent également la reconnaissance d'autres sites secondaires.

En 2003, Supuran et ses collègues ont interrogé la possibilité qu'un inhibiteur bifonctionnel soit plus efficace qu'un inhibiteur unique[91]. En utilisant un bis-benzenesulfonamide connu pour ses fortes propriétés d'inhibition vis-à-vis de l'ACH II (Ki = 5 nm), ils ont élucidé le mode d'interaction de cet inhibiteur bivalent en étudiant la structure cristalline du complexe ACH II/bis-benzenesulfonamide (**Figure II.9**).

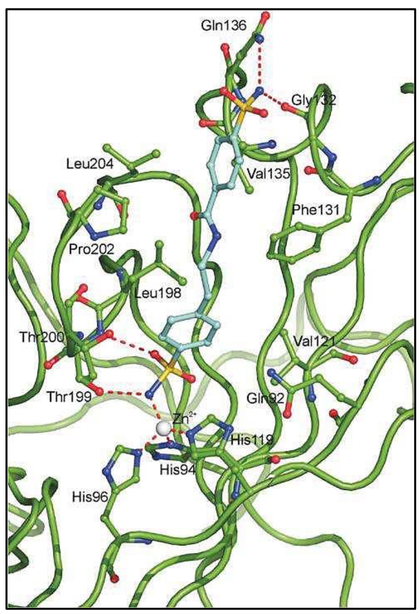


Figure II.9: Région du site actif du complexe ACH II/bis-benzenesulfonamide.

La structure analysée indique qu'un des fragments benzenesulfonamides se lie de manière directe à l'ion Zn^{2+} du site actif et génère des interactions avec la poche hydrophobe adjacente. Le deuxième motif interagit par des liaisons hydrogènes importantes avec les résidus présents à l'entrée de la cavité du site actif. Grâce à cette approche, l'utilisation de deux inhibiteurs augmente le niveau de contact avec l'enzyme et guide l'inhibiteur bivalent vers le site actif. Les résultats de cette étude

soulignent l'importance des interactions entre l'inhibiteur et les résidus d'acides aminés situés à l'extérieur du site actif. Ainsi, Ces interactions renforcent l'efficacité de l'inhibition et fournissent une approche prometteuse pour la construction d'inhibiteurs sélectifs de certaines isoformes de l'AC.

En 2009, l'équipe de Winum et Supuran a réalisé des travaux qui ont mis en évidence l'existence d'un site sur l'isoforme de l'AC IX qui regroupe 7 acides aminés (130-136). Ces travaux ont été effectués grâce à des études cristallographiques et des modélisations moléculaires. Ce site permet des interactions supplémentaires avec l'inhibiteur. Pour atteindre cet objectif, des inhibiteurs de type bisulfamates aliphatiques et leurs homologues monovalents correspondants ont été synthétisés et évalués sur une gamme d'isoformes de l'ACH (**Figure II.10)**[92]. L'utilisation d'inhibiteurs bivalents a entraîné une variation de l'affinité et de la sélectivité envers les différentes isoformes. En effet, les composés monovalents présentent une affinité plus marquée pour l'isoforme cytosolique de l'ACH II que les composés bivalents, dont l'affinité est dirigée vers l'isoforme transmembranaire de l'ACH IX.

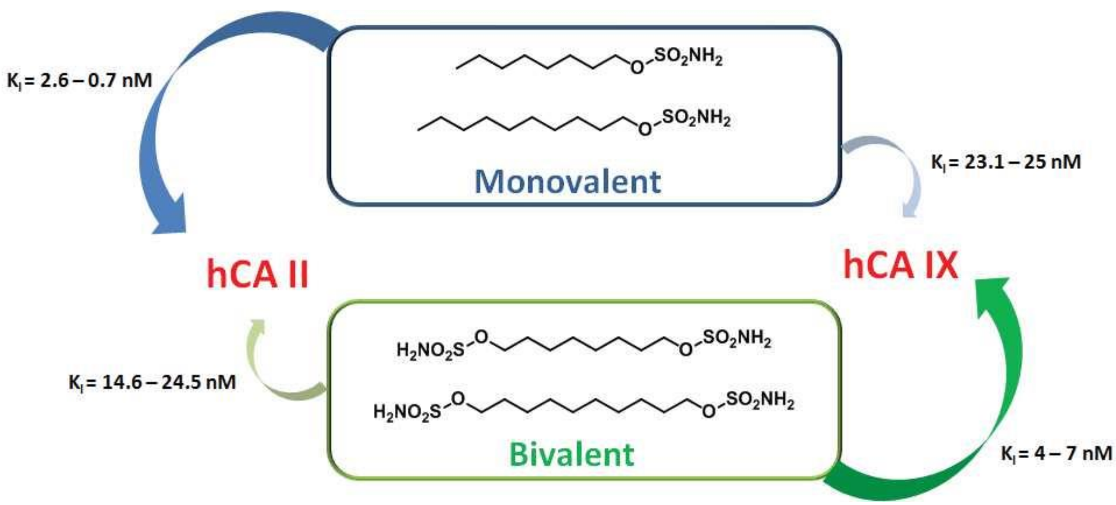


Figure II.10: Inhibiteurs sulfamates bivalents et monovalents de l'anhydrase carbonique.

En 2012, Winum et ses collègues ont confirmé, grâce à une nouvelle série d'inhibiteurs bivalents, que le bras espaceur entre les deux ligands joue un rôle crucial dans l'augmentation de l'affinité avec la cible[93]. Ils ont synthétisé plusieurs inhibiteurs bivalents comportant des bras espaceurs de différentes tailles et natures. Les résultats ont démontré que plus le bras espaceur est long, plus l'inhibition est renforcée. De plus, l'introduction d'un groupe phényle dans le bras permet d'accroître les interactions avec les résidus présents dans le site actif, en plus de conférer une conformation structurelle à l'inhibiteur (**Figure II.11**).

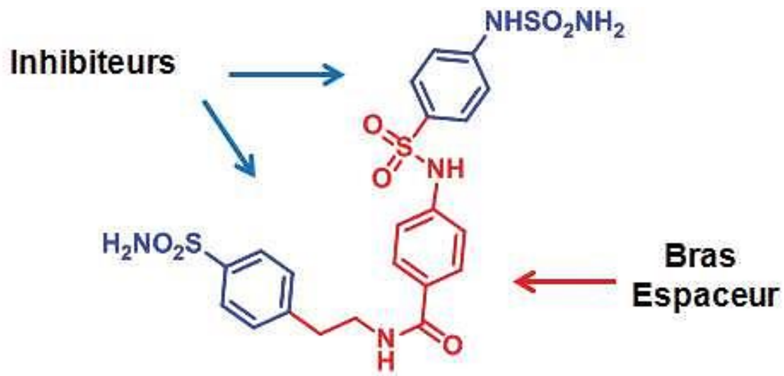


Figure II.11: Inhibiteur bivalent développé par Winum et *coll*. en 2012.

Par conséquent, grâce à l'optimisation de la structure et de la longueur du bras espaceur, il y a eu une augmentation significative de la capacité inhibitrice de ces composés bivalents sur les isoformes ACH II, IX et XII, atteignant une amélioration allant jusqu'à 10 fois supérieure.

Les recherches menées par Whitesides et ses collègues en 2012 ont démontré et expliqué les avantages de l'approche bivalente dans l'inhibition des anhydrases carboniques. Ils ont réussi à lier des ligands bivalents à des dimères synthétiques d'anhydrases carboniques[94], ce qui a permis d'observer des effets significatifs. Les résultats ont montré que les systèmes monovalents inhibent les ACs avec une constante d'inhibition atteignant le nanomolaire, tandis que les ligands bivalents inhibent à des concentrations de l'ordre du picomolaire. Ces observations ont clairement mis en évidence l'effet chélate, qui permet d'augmenter considérablement l'affinité des liaisons entre le ligand et le récepteur. Cependant, il est important de souligner que l'effet chélate n'est possible que si la distance entre les deux ligands est optimale (**Figure II.12**)

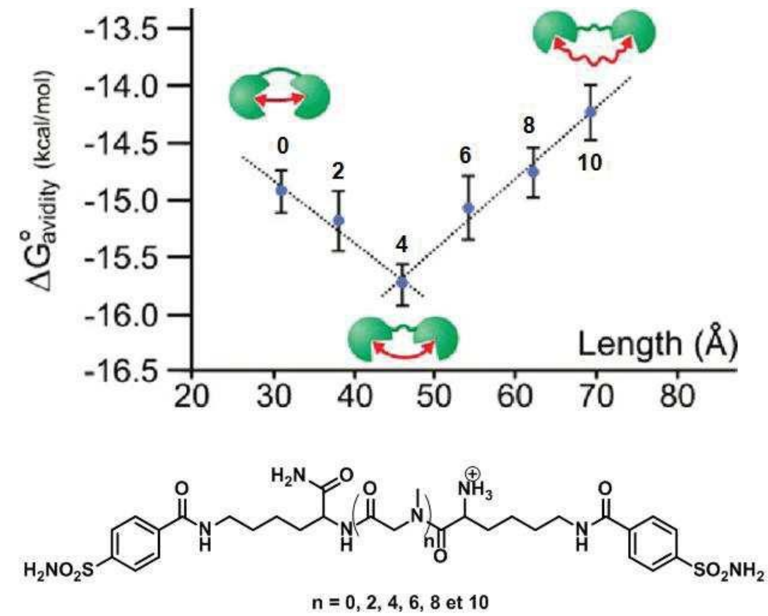


Figure II.12: Inhibiteurs bivalents développés par Whitesides et *coll*. en 2012.

En 2014, Neri et son équipe ont développé des inhibiteurs bivalents puissants de l'AC IX. En ciblant spécifiquement cette isoforme surexprimée dans certains cancers, l'inhibition sélective a conduit à une régression tumorale complète chez la souris lors de tests in vivo. Ces inhibiteurs sont composés de deux motifs sulfonamides reliés entre eux par un bras espaceur peptidique, ainsi qu'un groupement cytotoxique (DM1) (voir **Figure II.13**). Les expériences menées sur la liaison ligand-récepteur, effectuées par résonance de plasmon de surface, ont démontré que l'inhibiteur bivalent reste lié à l'enzyme et ne se dissocie pas, contrairement au ligand monovalent de référence[95,96].

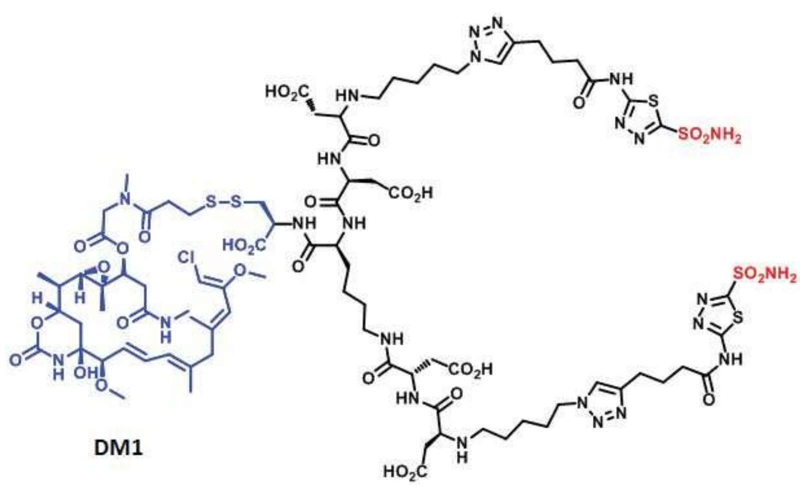


Figure II.13: Inhibiteur cytotoxique bivalent de l'AC IX.

Références :

(1) Supuran, C. T. Structure and Function of Carbonic Anhydrases. *Biochem. J.* **2016**, *473* (14), 2023–2032. https://doi.org/10.1042/BCJ20160115.

(2) Capasso, C.; Supuran, C. T. An Overview of the Alpha-, Beta- and Gamma-Carbonic Anhydrases from *Bacteria* : Can Bacterial Carbonic Anhydrases Shed New Light on Evolution of Bacteria? *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30* (2), 325–332. https://doi.org/10.3109/14756366.2014.910202.

(3) De Simone, G.; Supuran, C. T. (In)Organic Anions as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *111*, 117–129. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.017.

(4) Alterio, V.; Di Fiore, A.; D'Ambrosio, K.; Supuran, C. T.; De Simone, G. Multiple Binding Modes of Inhibitors to Carbonic Anhydrases: How to Design Specific Drugs Targeting 15 Different Isoforms? *Chem. Rev.* **2012**, *112* (8), 4421–4468. https://doi.org/10.1021/cr200176r.

(5) Zolfaghari Emameh, R.; Kuuslahti, M.; Näreaho, A.; Sukura, A.; Parkkila, S. Innovative Molecular Diagnosis of *T Richinella* Species Based on B-carbonic Anhydrase Genomic Sequence. *Microb. Biotechnol.* **2016**, *9* (2), 172–179. https://doi.org/10.1111/1751-7915.12327.

(6) Zolfaghari Emameh, R.; Barker, H. R.; Syrjänen, L.; Urbański, L.; Supuran, C. T.; Parkkila, S. Identification and Inhibition of Carbonic Anhydrases from Nematodes. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31* (sup4), 176–184. https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1221826.

(7) Zolfaghari Emameh, R.; Kuuslahti, M.; Vullo, D.; Barker, H. R.; Supuran, C. T.; Parkkila, S. Ascaris Lumbricoides β Carbonic Anhydrase: A Potential Target Enzyme for Treatment of Ascariasis. *Parasit. Vectors* **2015**, *8* (1), 479. https://doi.org/10.1186/s13071-015-1098-5.

(8) Zolfaghari Emameh, R.; Barker, H.; Hytönen, V. P.; Tolvanen, M. E. E.; Parkkila, S. Beta Carbonic Anhydrases: Novel Targets for Pesticides and Anti-Parasitic Agents in Agriculture and Livestock Husbandry. *Parasit. Vectors* **2014**, *7* (1), 403. https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-403.

(9) Zolfaghari Emameh, R.; Kuuslahti, M.; Nosrati, H.; Lohi, H.; Parkkila, S. Assessment of Databases to Determine the Validity of β- and γ-Carbonic Anhydrase Sequences from Vertebrates. *BMC Genomics* **2020**, *21* (1), 352. https://doi.org/10.1186/s12864-020-6762-2.

(10) Zolfaghari Emameh, R.; Hosseini, S. N.; Parkkila, S. Application of Beta and Gamma Carbonic Anhydrase Sequences as Tools for Identification of Bacterial Contamination in the Whole Genome Sequence of Inbred Wuzhishan Minipig (Sus Scrofa) Annotated in Databases. *Database* **2021**, *2021*, baab029. https://doi.org/10.1093/database/baab029.

(11) Lindskog, S. Structure and Mechanism of Carbonic Anhydrase. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74* (1), 1–20. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(96)00198-2.

(12)Akocak, S.; Supuran, C. T. Activation of α-, β-, γ- δ-, ζ- and η- Class of Carbonic Anhydrases with Amines and Amino Acids: A Review. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 1652–1659. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1664501.

(13)Del Prete, S.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Capasso, C. Bacterial ι-Carbonic Anhydrase: A New Active Class of Carbonic Anhydrase Identified in the Genome of the Gram-Negative Bacterium *Burkholderia Territorii*. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35* (1), 1060–1068. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1755852.

(14)Frost, S. C. Physiological Functions of the Alpha Class of Carbonic Anhydrases. In *Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications*; Frost, S. C., McKenna, R., Eds.; Subcellular Biochemistry; Springer Netherlands: Dordrecht, 2014; Vol. 75, pp 9–30. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7359-2_2.

(15)Aspatwar, A.; E.E. Tolvanen, M.; Ortutay, C.; Parkkila, S. Carbonic Anhydrase Related Protein VIII and Its Role in Neurodegeneration and Cancer. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16* (29), 3264–3276. https://doi.org/10.2174/138161210793429823.

(16)Thiry, A.; Ledecq, M.; Cecchi, A.; Dogné, J.-M.; Wouters, J.; Supuran, C. T.; Masereel, B. Indanesulfonamides as Carbonic Anhydrase Inhibitors. Toward Structure-Based Design of Selective Inhibitors of the Tumor-Associated Isozyme CA IX. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (9), 2743–2749. https://doi.org/10.1021/jm0600287.

(17)Supuran, C. T. Carbonic Anhydrases: Novel Therapeutic Applications for Inhibitors and Activators. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7* (2), 168–181. https://doi.org/10.1038/nrd2467.

(18)Liljas, A.; Kannan, K. K.; Bergstén, P.-C.; Waara, I.; Fridborg, K.; Strandberg, B.; Carlbom, U.; Järup, L.; Lövgren, S.; Petef, M. Crystal Structure of Human Carbonic Anhydrase C. *Nature. New Biol.* **1972**, *235* (57), 131–137. https://doi.org/10.1038/newbio235131a0.

(19)Lomelino, C. L.; Andring, J. T.; McKenna, R. Crystallography and Its Impact on Carbonic Anhydrase Research. *Int. J. Med. Chem.* **2018**, *2018*, 1–21. https://doi.org/10.1155/2018/9419521.

(20)Berman, H. M. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28* (1), 235–242. https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235.

(21)Aggarwal, M.; Boone, C. D.; Kondeti, B.; McKenna, R. Structural Annotation of Human Carbonic Anhydrases. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28* (2), 267–277. https://doi.org/10.3109/14756366.2012.737323.

(22)Liang, J. Y.; Lipscomb, W. N. Binding of Substrate CO2 to the Active Site of Human Carbonic Anhydrase II: A Molecular Dynamics Study. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1990**, *87* (10), 3675–3679. https://doi.org/10.1073/pnas.87.10.3675.

(23)Silverman, D. N.; Lindskog, S. The Catalytic Mechanism of Carbonic Anhydrase: Implications of a Rate-Limiting Protolysis of Water. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21* (1), 30–36. https://doi.org/10.1021/ar00145a005.

(24)Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Conway, J. *Carbonic Anhydrase: Its Inhibitors and Activators*; CRC Press, 2004.

(25)Nishimori, I.; Minakuchi, T.; Onishi, S.; Vullo, D.; Cecchi, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Cloning, Characterization, and Inhibition Studies of the Cytosolic Isozyme III with Sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (23), 7229–7236. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.037.

(26)Vullo, D.; Franchi, M.; Gallori, E.; Antel, J.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Inhibition of Mitochondrial Isozyme V with Aromatic and Heterocyclic Sulfonamides. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (5), 1272–1279. https://doi.org/10.1021/jm031057+.

(27)Nishimori, I.; Minakuchi, T.; Onishi, S.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. DNA Cloning, Characterization, and Inhibition Studies of the Human Secretory Isoform VI, a New Target for Sulfonamide and Sulfamate Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (2), 381–388. https://doi.org/10.1021/jm0612057.

(28)Vullo, D.; Voipio, J.; Innocenti, A.; Rivera, C.; Ranki, H.; Scozzafava, A.; Kaila, K.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Inhibition of the Human Cytosolic Isozyme VII with Aromatic and Heterocyclic Sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (4), 971–976. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.052.

(29)Vullo, D.; Franchi, M.; Gallori, E.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Pastorekova, S.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Inhibition of the Tumor-Associated Isozyme IX with Aromatic and Heterocyclic Sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (6), 1005–1009. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00091-X.

(30)Vullo, D.; Innocenti, A.; Nishimori, I.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Pastoreková, S.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Inhibition of the Transmembrane Isozyme XII with Sulfonamides—a New Target for the Design of Antitumor and Antiglaucoma Drugs? *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (4), 963–969. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.053.

(31)Nishimori, I.; Vullo, D.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Inhibition of the Transmembrane Isozyme XIV with Sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (17), 3828–3833. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.06.055.

(32)Lehtonen, J.; Shen, B.; Vihinen, M.; Casini, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; Parkkila, A.-K.; Saarnio, J.; Kivelä, A. J.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Parkkila, S. Characterization of CA XIII, a Novel Member of the Carbonic Anhydrase Isozyme Family. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (4), 2719–2727. https://doi.org/10.1074/jbc.M308984200.

(33)Alterio, V.; Vitale, R. M.; Monti, S. M.; Pedone, C.; Scozzafava, A.; Cecchi, A.; De Simone, G.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: X-Ray and Molecular Modeling Study for the Interaction of a Fluorescent Antitumor Sulfonamide with Isozyme II and IX. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (25), 8329–8335. https://doi.org/10.1021/ja061574s.

(34)Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors and Activators and Their Use in Therapy. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2006**, *16* (12), 1627–1664. https://doi.org/10.1517/13543776.16.12.1627.

(35)Pastorekova, S.; Parkkila, S.; Pastorek, J.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrases: Current State of the Art, Therapeutic Applications and Future Prospects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19* (3), 199–229. https://doi.org/10.1080/14756360410001689540.

(36)Chegwidden, W. R.; Carter, N. D. Introduction to the Carbonic Anhydrases. In *The Carbonic Anhydrases: New Horizons*; Chegwidden, W. R., Carter, N. D., Edwards, Y. H., Eds.; EXS 90; Birkhäuser: Basel, 2000; pp 13–28. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8446-4_2.

(37)Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Casini, A. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23* (2), 146–189. https://doi.org/10.1002/med.10025.

(38)Thiry, A.; Dogné, J.-M.; Masereel, B.; Supuran, C. T. Targeting Tumor-Associated Carbonic Anhydrase IX in Cancer Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, *27* (11), 566–573. https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.09.002.

(39)Stams, T.; Nair, S. K.; Okuyama, T.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Christianson, D. W. Crystal Structure of the Secretory Form of Membrane-Associated Human Carbonic Anhydrase IV at 2.8-Å Resolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93* (24), 13589–13594. https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13589.

(40)Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. Modulation of Carbonic Anhydrase Activity and Its Applications in Therapy. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14* (5), 667–702. https://doi.org/10.1517/13543776.14.5.667.

(41)Winum, J.-Y.; Scozzafava, A.; Montero, J.-L.; Supuran, C. New Zinc Binding Motifs in the Design of Selective Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6* (8), 921–936. https://doi.org/10.2174/138955706777934946.

(42)Temperini, C.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Drug Design Studies of Carbonic Anhydrase Activators. In *Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors*; Supuran, C. T., Winum, J.-Y., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009; pp 473–486. https://doi.org/10.1002/9780470508169.ch22.

(43)Gao, B.-B.; Clermont, A.; Rook, S.; Fonda, S. J.; Srinivasan, V. J.; Wojtkowski, M.; Fujimoto, J. G.; Avery, R. L.; Arrigg, P. G.; Bursell, S.-E.; Aiello, L. P.; Feener, E. P. Extracellular Carbonic Anhydrase Mediates Hemorrhagic Retinal and Cerebral Vascular Permeability through Prekallikrein Activation. *Nat. Med.* **2007**, *13* (2), 181–188. https://doi.org/10.1038/nm1534.

(44)Supuran, C. Diuretics: From Classical Carbonic Anhydrase Inhibitors to Novel Applications of the Sulfonamides. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14* (7), 641–648. https://doi.org/10.2174/138161208783877947.

(45)Basnyat, B.; Gertsch, J. H.; Johnson, E. W.; Castro-Marin, F.; Inoue, Y.; Yeh, C. Efficacy of Low-Dose Acetazolamide (125 Mg BID) for the Prophylaxis of Acute Mountain Sickness: A Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *High Alt. Med. Biol.* **2003**, *4* (1), 45–52. https://doi.org/10.1089/152702903321488979.

(46) Barreiro, E.; Hussain, S. N. A. Protein Carbonylation in Skeletal Muscles: Impact on Function. *Antioxid. Redox Signal.* **2010**, *12* (3), 417–429. https://doi.org/10.1089/ars.2009.2808.

(47) Du, A.-L.; Du, A.-L.; Ren, H.-M.; Du, A.-L.; Ren, H.-M.; Lu, C.-Z.; Tu, J.-L.; Xu, C.-F.; Sun, Y.-A. Carbonic Anhydrase III Is Insufficient in Muscles of Myasthenia Gravis Patients. *Autoimmunity* **2009**, *42* (3), 209–215. https://doi.org/10.1080/08916930802668610.

(48)Liu, C.; Wei, Y.; Wang, J.; Pi, L.; Huang, J.; Wang, P. Carbonic Anhydrases III and IV Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Diabetes, Hypertensive Renal Disease, and Heart Failure. *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, *2012*, 1–6. https://doi.org/10.1155/2012/354594.

(49)Datta, R.; Waheed, A.; Bonapace, G.; Shah, G. N.; Sly, W. S. Pathogenesis of Retinitis Pigmentosa Associated with Apoptosis-Inducing Mutations in Carbonic Anhydrase IV. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106* (9), 3437–3442. https://doi.org/10.1073/pnas.0813178106.

(50)De Simone, G.; Supuran, C. T. Drug Design of Antiobesity Carbonic Anhydrase Inhibitors. In *Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors*; Supuran, C. T., Winum, J.-Y., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009; pp 241–254. https://doi.org/10.1002/9780470508169.ch10.

(51)De Simone, G.; Supuran, C. Antiobesity Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7* (9), 879–884. https://doi.org/10.2174/156802607780636762.

(52)Kivelä, J.; Parkkila, S.; Parkkila, A.-K.; Rajaniemi, H. A Low Concentration of Carbonic Anhydrase Isoenzyme VI in Whole Saliva Is Associated with Caries Prevalence. *Caries Res.* **1999**, *33* (3), 178–184. https://doi.org/10.1159/000016514.

(53)Ruusuvuori, E.; Li, H.; Huttu, K.; Palva, J. M.; Smirnov, S.; Rivera, C.; Kaila, K.; Voipio, J. Carbonic Anhydrase Isoform VII Acts as a Molecular Switch in the Development of Synchronous Gamma-Frequency Firing of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells. *J. Neurosci.* **2004**, *24* (11), 2699–2707. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5176-03.2004.

(54)De Simone, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Which Carbonic Anhydrases Are Targeted by the Antiepileptic Sulfonamides and Sulfamates? *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74* (3), 317–321. https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00857.x.

(55)De Simone, G.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase IX: Biochemical and Crystallographic Characterization of a Novel Antitumor Target. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Proteins Proteomics* **2010**, *1804* (2), 404–409. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.07.027.

(56)Guler, O.; Simone, G.; Supuran, C. Drug Design Studies of the Novel Antitumor Targets Carbonic Anhydrase IX and XII. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17* (15), 1516–1526. https://doi.org/10.2174/092986710790979999.

(57)Pastorekova, S.; Parkkila, S.; Zavada, J. Tumor-associated Carbonic Anhydrases and Their Clinical Significance. In *Advances in Clinical Chemistry*; Elsevier, 2006; Vol. 42, pp 167–216. https://doi.org/10.1016/S0065-2423(06)42005-9.

(58)Battke, C.; Kremmer, E.; Mysliwietz, J.; Gondi, G.; Dumitru, C.; Brandau, S.; Lang, S.; Vullo, D.; Supuran, C.; Zeidler, R. Generation and Characterization of the First Inhibitory Antibody Targeting Tumour-Associated Carbonic Anhydrase XII. *Cancer Immunol. Immunother.* **2011**, *60* (5), 649–658. https://doi.org/10.1007/s00262-011-0980-z.

(59)Halmi, P.; Parkkila, S.; Honkaniemi, J. Expression of Carbonic Anhydrases II, IV, VII, VIII and XII in Rat Brain after Kainic Acid Induced Status Epilepticus. *Neurochem. Int.* **2006**, *48* (1), 24–30. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.08.007.

(60)Lehtonen, J.; Shen, B.; Vihinen, M.; Casini, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; Parkkila, A.-K.; Saarnio, J.; Kivelä, A. J.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Parkkila, S. Characterization of CA XIII, a Novel Member of the Carbonic Anhydrase Isozyme Family. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (4), 2719–2727. https://doi.org/10.1074/jbc.M308984200.

(61)Shah, G. N.; Ulmasov, B.; Waheed, A.; Becker, T.; Makani, S.; Svichar, N.; Chesler, M.; Sly, W. S. Carbonic Anhydrase IV and XIV Knockout Mice: Roles of the Respective Carbonic Anhydrases in Buffering the Extracellular Space in Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102* (46), 16771–16776. https://doi.org/10.1073/pnas.0508449102.

(62)Nagelhus, E. A.; Mathiisen, T. M.; Bateman, A. C.; Haug, F.-M.; Ottersen, O. P.; Grubb, J. H.; Waheed, A.; Sly, W. S. Carbonic Anhydrase XIV Is Enriched in Specific Membrane Domains of Retinal Pigment Epithelium, Müller Cells, and Astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102* (22), 8030–8035. https://doi.org/10.1073/pnas.0503021102.

(63)Nair, S. K.; Ludwig, P. A.; Christianson, D. W. Two-Site Binding of Phenol in the Active Site of Human Carbonic Anhydrase II: Structural Implications for Substrate Association. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (8), 3659–3660. https://doi.org/10.1021/ja00087a086.

(64)Durdagi, S.; Şentürk, M.; Ekinci, D.; Balaydın, H. T.; Göksu, S.; Küfrevioğlu, Ö. İ.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Kinetic and Docking Studies of Phenol-Based Inhibitors of Carbonic

Anhydrase Isoforms I, II, IX and XII Evidence a New Binding Mode within the Enzyme Active Site. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (4), 1381–1389. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.01.016.

(65)*Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors: Functional, Structural, and Disease Applications*, 1st ed.; Supuran, C. T., Winum, J., Eds.; Wiley, 2009. https://doi.org/10.1002/9780470508169.

(66)Supuran, C. T. Structure-Based Drug Discovery of Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2012**, *27* (6), 759–772. https://doi.org/10.3109/14756366.2012.672983.

(67)Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (12), 3467–3474. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.009.

(68)Carta, F.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. Sulfonamides and Their Isosters as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Future Med. Chem.* **2014**, *6* (10), 1149–1165. https://doi.org/10.4155/fmc.14.68.

(69)Winum, J.-Y.; Supuran, C. T. Recent Advances in the Discovery of Zinc-Binding Motifs for the Development of Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30* (2), 321–324. https://doi.org/10.3109/14756366.2014.913587.

(70)Supuran, C. T. How Many Carbonic Anhydrase Inhibition Mechanisms Exist? *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31* (3), 345–360. https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1122001.

(71)Keilin, D.; Mann, T. Carbonic Anhydrase. Purification and Nature of the Enzyme. *Biochem. J.* **1940**, *34* (8–9), 1163–1176. https://doi.org/10.1042/bj0341163.

(72)Clare, B. W.; Supuran, C. T. A Perspective on Quantitative Structure–Activity Relationships and Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2006**, *2* (1), 113–137. https://doi.org/10.1517/17425255.2.1.113.

(73)Masereel, B.; Thiry, A.; Dogne, J.-M.; Supuran, C. Anticonvulsant Sulfonamides/Sulfamates/Sulfamides with Carbonic Anhydrase Inhibitory Activity: Drug Design and Mechanism of Action. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14* (7), 661–671. https://doi.org/10.2174/138161208783877956.

(74)Alterio, V.; Di Fiore, A.; D'Ambrosio, K.; Supuran, C. T.; De Simone, G. X-Ray Crystallography of Carbonic Anhydrase Inhibitors and Its Importance in Drug Design. In *Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors*; Supuran, C. T., Winum, J.-Y., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009; pp 138–166. https://doi.org/10.1002/9780470508169.ch4.

(75)Winum, J.-Y.; Montero, J.-L.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Zinc Binding Functions in the Design of Carbonic Anhydrase Inhibitors. In *Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors*; Supuran, C. T., Winum, J.-Y., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009; pp 39–72. https://doi.org/10.1002/9780470508169.ch3.

(76)Alterio, V.; Hilvo, M.; Di Fiore, A.; Supuran, C. T.; Pan, P.; Parkkila, S.; Scaloni, A.; Pastorek, J.; Pastorekova, S.; Pedone, C.; Scozzafava, A.; Monti, S. M.; De Simone, G. Crystal Structure of the Catalytic Domain of the Tumor-Associated Human Carbonic Anhydrase IX. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106* (38), 16233–16238. https://doi.org/10.1073/pnas.0908301106.

(77)Di Fiore, A.; Truppo, E.; Supuran, C. T.; Alterio, V.; Dathan, N.; Bootorabi, F.; Parkkila, S.; Monti, S. M.; Simone, G. D. Crystal Structure of the C183S/C217S Mutant of Human CA VII in Complex with Acetazolamide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (17), 5023–5026. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.051.

(78)King, R. W.; Burgen, A. S. V. Sulphonamide Complexes of Human Carbonic Anhydrases Ultraviolet Difference Spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Protein Struct.* **1970**, *207* (2), 278–285. https://doi.org/10.1016/0005-2795(70)90020-6.

(79)Abbate, F.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Orioli, P.; Stubbs, M. T.; Klebe, G. Nonaromatic Sulfonamide Group as an Ideal Anchor for Potent Human Carbonic Anhydrase Inhibitors: Role of Hydrogen-Bonding Networks in Ligand Binding and Drug Design. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (17), 3583–3587. https://doi.org/10.1021/jm011131t.

(80)Lindahl, M.; Vidgren, J.; Eriksson, E.; Habash, J.; Harrop, S.; Helliwell, J.; Liljas, A.; Lindeskog, M.; Walker, N. Crystallographic Studies of Carbonic Anhydrase Inhibition. *Carbonic Anhydrase Biochem. Genet. Physiol. Clin. Med. Weinh. VCH* **1991**, 111–118.

(81)Salmon, A. J.; Williams, M. L.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Poulsen, S.-A. Inhibition of Carbonic Anhydrase Isozymes I, II and IX with Benzenesulfonamides Containing an Organometallic Moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (18), 5032–5035. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.07.024.

(82)Can, D.; Spingler, B.; Schmutz, P.; Mendes, F.; Raposinho, P.; Fernandes, C.; Carta, F.; Innocenti, A.; Santos, I.; Supuran, C. T.; Alberto, R. [(Cp-R)M(CO)3] (M=Re or 99mTc) Arylsulfonamide, Arylsulfamide, and Arylsulfamate Conjugates for Selective Targeting of Human Carbonic Anhydrase IX. *Angew. Chem.* **2012**, *124* (14), 3410–3413. https://doi.org/10.1002/ange.201107333.

(83)Dubois, L.; Peeters, S.; Lieuwes, N. G.; Geusens, N.; Thiry, A.; Wigfield, S.; Carta, F.; Mcintyre, A.; Scozzafava, A.; Dogné, J.-M.; Supuran, C. T.; Harris, A. L.; Masereel, B.; Lambin, P. Specific Inhibition of Carbonic Anhydrase IX Activity Enhances the in Vivo Therapeutic Effect of Tumor Irradiation. *Radiother. Oncol.* **2011**, *99* (3), 424–431. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.045.

(84)Lu, G.; Hillier, S. M.; Maresca, K. P.; Zimmerman, C. N.; Eckelman, W. C.; Joyal, J. L.; Babich, J. W. Synthesis and SAR of Novel Re/ ^{99m} Tc-Labeled Benzenesulfonamide Carbonic Anhydrase IX Inhibitors for Molecular Imaging of Tumor Hypoxia. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (2), 510–520. https://doi.org/10.1021/jm3015348.

(85)Aimene, Y.; Eychenne, R.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Novel Re(I) Tricarbonyl Coordination Compounds Based on 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Derivatives Bearing a 4-Amino-Substituted Benzenesulfonamide Arm: Synthesis, Crystal Structure, Computational Studies and Inhibitory Activity against Carbonic Anhydrase I, II, and IX Isoforms†. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 773–782. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1585835.

(86)Aimene, Y.; Eychenne, R.; Rodriguez, F.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon-Merceron, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Synthesis, Crystal Structure, Inhibitory Activity and Molecular Docking of Coumarins/Sulfonamides Containing Triazolyl Pyridine Moiety as Potent Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *Crystals* **2021**, *11* (9), 1076. https://doi.org/10.3390/cryst11091076.

(87)Maresca, A.; Temperini, C.; Vu, H.; Pham, N. B.; Poulsen, S.-A.; Scozzafava, A.; Quinn, R. J.; Supuran, C. T. Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins Are a New Class of Suicide Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 3057–3062. https://doi.org/10.1021/ja809683v.

(88)Maresca, A.; Temperini, C.; Pochet, L.; Masereel, B.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Deciphering the Mechanism of Carbonic Anhydrase Inhibition with Coumarins and Thiocoumarins. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (1), 335–344. https://doi.org/10.1021/jm901287j.

(89)Nocentini, A.; Carta, F.; Ceruso, M.; Bartolucci, G.; Supuran, C. T. Click-Tailed Coumarins with Potent and Selective Inhibitory Action against the Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (21), 6955–6966. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.09.041.

(90)Touisni, N.; Maresca, A.; McDonald, P. C.; Lou, Y.; Scozzafava, A.; Dedhar, S.; Winum, J.-Y.; Supuran, C. T. Glycosyl Coumarin Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors Strongly Attenuate the Growth of Primary Breast Tumors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (24), 8271–8277. https://doi.org/10.1021/jm200983e.

(91)Casini, A.; Abbate, F.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: X-Ray Crystallographic Structure of the Adduct of Human Isozyme II with a Bis-Sulfonamide—Two Heads Are Better than One? *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (16), 2759–2763. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00508-0.

(92)Vitale, R. M.; Alterio, V.; Innocenti, A.; Winum, J.-Y.; Monti, S. M.; De Simone, G.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Comparison of Aliphatic Sulfamate/Bis-Sulfamate Adducts with Isozymes II and IX as a Platform for Designing Tight-Binding, More Isoform-Selective Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (19), 5990–5998. https://doi.org/10.1021/jm900641r.

(93)D'Ambrosio, K.; Smaine, F.-Z.; Carta, F.; De Simone, G.; Winum, J.-Y.; Supuran, C. T. Development of Potent Carbonic Anhydrase Inhibitors Incorporating Both Sulfonamide and Sulfamide Groups. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (15), 6776–6783. https://doi.org/10.1021/jm300818k.

(94)Mack, E. T.; Snyder, P. W.; Perez-Castillejos, R.; Bilgiçer, B.; Moustakas, D. T.; Butte, M. J.; Whitesides, G. M. Dependence of Avidity on Linker Length for a Bivalent Ligand–Bivalent Receptor Model System. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 333–345. https://doi.org/10.1021/ja2073033.

(95)Krall, N.; Pretto, F.; Neri, D. A Bivalent Small Molecule-Drug Conjugate Directed against Carbonic Anhydrase IX Can Elicit Complete Tumour Regression in Mice. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3640. https://doi.org/10.1039/C4SC00685B.

(96)Krall, N.; Pretto, F.; Decurtins, W.; Bernardes, G. J. L.; Supuran, C. T.; Neri, D. A Small-Molecule Drug Conjugate for the Treatment of Carbonic Anhydrase IX Expressing Tumors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (16), 4231–4235. https://doi.org/10.1002/anie.201310709.

Chapitre III

Méthodes théoriques

III.1. Introduction

La modélisation moléculaire est un outil essentiel pour les chercheurs qui s'intéressent à la structure et à la réactivité des molécules. Grâce à la connaissance de la structure des édifices moléculaires, il est possible de comprendre les transformations physiques, chimiques ou biologiques qu'elles subissent, et même de prédire certaines de ces transformations. La visualisation des structures facilite grandement la compréhension et la prévision de ces processus.

Dans ce chapitre, nous discuterons des approches théoriques basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Ces approches nous permettent d'étudier les géométries de nos molécules ainsi que leur réactivité. De plus, nous expliquerons le principe général du docking moléculaire afin de comprendre les interactions intermoléculaires qui se produisent entre les ligands et les récepteurs lors de l'utilisation du docking moléculaire.

III.2. La modélisation moléculaire

Aujourd'hui, lorsqu'on recherche et synthétise de nouveaux composés chimiques, la modélisation moléculaire est souvent utilisée. Cette technique permet de représenter les propriétés et les réactions chimiques, ainsi que de manipuler les structures en deux ou trois dimensions.

La modélisation moléculaire englobe l'utilisation de différentes méthodes théoriques de calcul, telles que la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire, la mécanique quantique ab initio ou semi-empirique, etc., pour représenter graphiquement la géométrie et la configuration des atomes d'une molécule. Elle permet également d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. En associant la modélisation moléculaire à une représentation infographique des stéréochimies, on peut interpréter des phénomènes physico-chimiques, suggérer de nouvelles expériences et analyser les résultats de manière plus critique que lors des expériences classiquement utilisées. Cependant, il est important de noter que ces deux approches, théoriques et expérimentales, sont complémentaires.

Le degré de précision nécessaire et/ou la complexité des systèmes étudiés, ainsi que les théories utilisées tout au long du processus de modélisation, définissent naturellement la frontière entre la modélisation effectuée et le système réel. La structure (géométrie, relations entre constituants), l'énergie totale, l'énergie d'interaction, les charges, les moments dipolaires ou multipolaires, ainsi que les fréquences vibrationnelles, etc., peuvent faire partie des caractéristiques recherchées.

Ces méthodes présentent un certain nombre d'avantages par rapport à leurs équivalents expérimentaux, notamment la possibilité de comprendre les caractéristiques des contacts intermoléculaires, ce qui n'est pas possible avec les mesures expérimentales. Dans le contexte de cette thèse, ces outils théoriques sont utilisés pour deux raisons :

- La première consiste à mimer les molécules de benzènesulfonamide et de coumarine à base de 1,2,3-triazole et leurs complexes de Re(I) tricarbonylés en utilisant les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), puis d'étudier les comportements de ces molécules en déduisant les différentes propriétés de réactivité et de stabilité qu'elles possèdent.
- La deuxième raison est d'effectuer un criblage virtuel pour prédire un système idéal, mettant en évidence les différents contacts potentiels entre les inhibiteurs et leurs récepteurs protéiques, dans le but de mieux comprendre les résultats enzymatiques obtenus.

III.2.1. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

En 1964, le théorème d'Hohenberg-Kohn[1] a été introduit, sur lequel reposent les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Selon ce théorème, il est possible de déterminer toutes les propriétés électroniques d'une molécule en se basant uniquement sur sa densité électronique. Un an plus tard, Kohn et Sham[2] ont développé l'algorithme auto-cohérent (SCF) de résolution de l'équation de Schrödinger en introduisant des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle d'énergie. L'équation (1) ci-dessous représente les équations de Kohn-Sham :

$$F\Phi_i = \varepsilon_i \Phi_i \quad \textbf{avec} \quad F[\rho] = T_s[\rho] + V_{Coul}[\rho] + \mu_{xc}[\rho] \qquad \textbf{(III.1)}$$

Où $\boldsymbol{\Phi}$**i** est une fonction mono-électronique appelée orbitale de Kohn-Sham; $\boldsymbol{\rho}$ est la densité électronique ; $\boldsymbol{\varepsilon_i}$ est l'énergie associée à l'orbitale $\boldsymbol{\Phi}$i ; **T** est l'énergie cinétique des électrons ; **V** potentiel coulombien ; $\boldsymbol{\mu_{xc}[\rho]}$ est le potentiel d'échange-corrélation.

III.2.2. Les fonctionnelles utilisées (approximations) en DFT

On distingue trois grandes familles de fonctionnelles:

1. La première famille de fonctionnelles, connue sous le nom de "fonctionnelles locales" (également appelée "approximation de la densité locale" ou LDA), se caractérise par le fait que la valeur de la fonctionnelle en un point de l'espace dépend uniquement de la densité électronique ρ en ce point. Si la densité électronique ne présente pas de zones inhomogènes, les résultats obtenus sont considérés comme corrects. Cependant, leur fiabilité est similaire à celle

obtenue par HF (Hartree-Fock), comme par exemple la fonctionnelle VWN [3](Volko-Wilkes-Nusair), qui tient son nom de ses trois auteurs.

2. La deuxième famille de fonctionnelles, appelée fonctionnelles non-locales ou approximation des gradients généralisés (GGA), est utilisée lorsque la densité électronique présente des zones inhomogènes. Dans ce cas, des corrections aux méthodes locales sont nécessaires. Celles-ci utilisent le gradient de la densité électronique aux points considérés, qui représentent une mesure de l'inhomogénéité en ces points là. Parmi les méthodes couramment utilisées, on retrouve la méthode BLYP[4] (du nom de ses trois auteurs Becke, Lee, Yang, Parr) et la méthode BP86[5] (qui fait référence à Becke et Perdew).
3. La troisième famille de fonctionnelles est appelée fonctionnelles hybrides. Elles sont ainsi nommées car elles incluent un terme d'échange Hartree-Fock en plus des fonctionnelles classiques qui décrivent l'énergie d'échange. La fonctionnelle hybride la plus connue est la B3LYP[6], qui signifie Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr.

III.2.3. La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle est la B3LYP. Cette fonctionnelle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993[7]. Sa particularité réside dans le fait qu'elle combine de manière linéaire des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et d'échange Hartree-Fock. En utilisant cette approche, l'énergie d'échange est déterminée comme étant composée de 80 % de DFT et de 20 % de HF. L'équation suivante (2) représente l'énergie totale d'échange-correlation:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + \alpha_0 (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + \alpha_x (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + \alpha_c (E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \qquad \textbf{(III.2)}$$

- Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement.
- LDA et GGA désignent les termes énergétiques calculées par la DFT.
- HF désigne la contribution calculée par la théorie HF.
- a_0, a_x et a_c sont des coefficients constants définis empiriquement fixant le poids de chaque terme (0,2 ; 0,72 et 0,81 respectivement).

Cependant, il convient de noter que cette approche présente certaines limitations, notamment la sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique[8] et l'incapacité à prendre en compte les interactions non-covalentes telles que les liaisons de van der Waals dans les composés liés par des interactions de portée moyenne.

Malgré les problèmes existants, cette fonctionnelle demeure l'essence même des calculs pour la plupart des composés chimiques et représente l'outil de modélisation moléculaire le plus largement utilisé.

III.2.4. Méthode DFT dépendante du temps (TD-DFT)

Le développement initial de la DFT a eu lieu dans le contexte de la théorie quantique non-relativiste, en utilisant l'équation de Schrödinger indépendante du temps et en appliquant l'approximation de Born-Oppenheimer. Elle a ensuite été étendue ultérieurement à la mécanique quantique dépendante du temps (TD-DFT pour Time-Dependent Density Functional Theory) ainsi qu'au domaine relativiste.

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)[9–13] est un cadre théorique largement utilisé dans les domaines de la physique et de la chimie. Elle est utilisée pour étudier les caractéristiques et la dynamique des systèmes contenant de nombreux corps soumis à des potentiels dépendants du temps, tels que des champs électriques ou magnétiques. L'utilisation de l'approche TD-DFT permet de calculer les spectres UV-Visible et d'autres caractéristiques optiques, telles que la longueur d'onde maximale (λ_{max}) et une estimation de l'écart énergétique entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse non occupée (LUMO) ($\Delta E_{HOMO\text{-}LUMO}$).

III.2.5. Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues à partir des méthodes ab-initio ou DFT peuvent être représentées sous forme de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (OA). Mathématiquement, une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px ou 2py peut être représentée par une ou plusieurs fonctions qui sont des solutions approchées de l'équation de Schrödinger pour l'atome d'hydrogène. La base d'orbitales atomiques représente l'ensemble de toutes ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule. Si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, cette base est appelée "base simple zêta". En revanche, si chaque orbitale atomique est représentée par deux fonctions, la base est qualifiée de "base double zêta".

Les fonctions mentionnées ci-dessus, connues sous le nom "d'orbitales de type Slater" (STO), utilisent des expressions de la forme exp[-ξr], où ξ est un exposant numérique. Elles sont

mathématiquement représentées comme une combinaison linéaire de fonctions de type gaussiennes $\exp[-\xi r^2]$. Cette représentation est utilisée pour des raisons purement numériques, afin de faciliter leur manipulation. La figure **III.1** présente un exemple de ces fonctions gaussiennes.

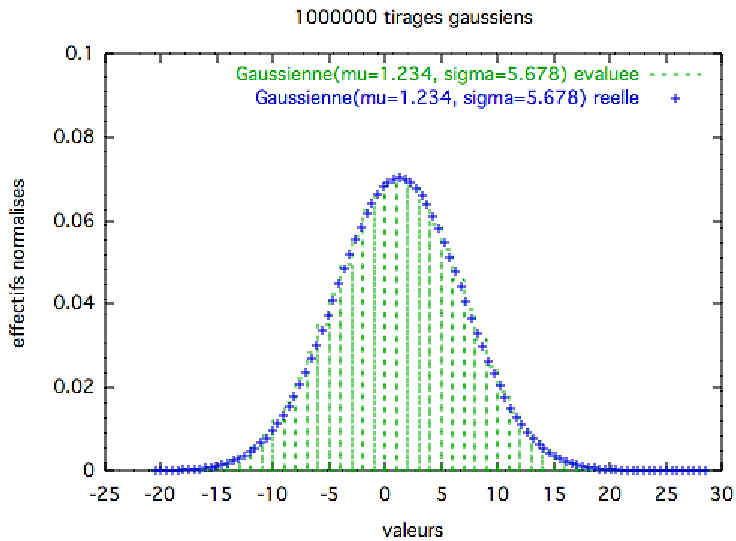


Figure III.1 : Image représentative d’une gaussienne réelle et évaluée.

μ (mu) représente l'espérance mathématique qui est une valeur numérique permettant d'estimer le résultat moyen d'une mesure théorique, tandis que **σ** (sigma) représente l'écart type.

On peut distinguer plusieurs catégories de base, parmi lesquelles les plus développées sont :

1. **Les bases minimales :** dans ces bases, le nombre de primitives gaussiennes dans les orbitales de cœur et de valence est le même. Cependant, bien que ces bases offrent des résultats plus rapides en termes de temps de calcul, elles ne sont pas suffisantes pour mener des recherches approfondies et pour effectuer des comparaisons avec les observations expérimentales. Parmi les bases les plus couramment utilisées de cette catégorie figurent la STO-3G (Slater Type Orbital-3 gaussiennes) et la STO-4G.
2. **Les bases de Pople**[14], introduites par l'équipe de John Pople, sont des bases à valence séparée qui se présentent généralement sous la forme "X-YZG". Dans cette notation, X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur, tandis que Y et Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions. La première fonction est obtenue par une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, tandis que la deuxième fonction est obtenue par une combinaison linéaire de Z

fonctions gaussiennes. Dans ce cas, lorsque deux nombres sont présents après le trait d'union, cela indique que la base utilisée est une base double zêta à valence séparée. La principale différence entre les fonctions Y et Z réside dans les exposants ξ des fonctions gaussiennes, qui sont plus grands pour Y, indiquant une plus grande contraction de la fonction Y par rapport à la fonction Z. Les bases les plus fréquemment employées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

III.2.6. Choix d’une méthode de calcul

Les calculs effectués dans le cadre de cette étude ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian 16[15]. Pour les calculs impliquant l'optimisation des géométries moléculaires, l'estimation de leurs niveaux d'énergie, etc., l'approche DFT (Density Functional Theory) basée sur la fonctionnelle B3LYP a été utilisée. La prise en compte des effets relativistes n'a pas été explicitement entreprise ; elle a plutôt été incluse via l'utilisation de pseudopotentiels relativistes, à savoir les RECP (Relativistic Electron Core Pseudopotentials), pour les atomes lourds. L'optimisation de ces potentiels vise à reproduire avec précision l'influence indirecte des effets relativistes scalaires sur la configuration et l'énergie des orbitales de valence, tell qu’elle est causée par les orbitales de coeur. Concernant le couplage spin-orbite, il exerce principalement son influence sur les orbitales de valence. Bien qu'il soit en partie pris en compte lors de l'optimisation des bases décrivant les électrons de valence, il n'a pas été spécifiquement considéré dans nos calculs. Les bases et pseudopotentiels utilisés dans notre étude sont récapitulés dans le **Tableau III.1.**

Tableau III.1: Bases et pseudopotentiels utilisés (Gaussian 16). GTO : fonction gaussienne.

Nom	Définition	Type de base	Atomes
LANL2DZ	**Orbitales de cœur :** pseudopotentiel de Stuttgart[16]. **Orbitales de valence :** double zêta + polarisation [6s5d6p][16,17]	**GTO**	Re
6-31G(d)	Simple zêta pour les orbitales de cœur et double zêta pour les orbitales de valence [+ diffuse(s)]	**GTO**	**C, H, O, N, S, Cl**

III.3. Docking moléculaire

La plupart des mécanismes biologiques reposent sur des interactions entre molécules. L'étude de ces interactions au niveau moléculaire revêt un intérêt scientifique majeur et peut être examinée grâce à des techniques telles que la cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire (RMN). Toutefois, en raison du nombre incalculable de molécules différentes présentes au sein d'une seule cellule, l'utilisation de méthodologies expérimentales coûteuses et peu accessibles ne permet pas une élucidation complète de ces interactions complexes.

La mise en œuvre de méthodes de docking moléculaire in silico a été initiée il y a plus de 30 ans dans le but de simplifier le processus de conception de nouvelles molécules actives. Ces méthodes permettent d'étudier les modes d'interactions des ligands avec les cibles biologiques afin de les inhiber ou de les activer. Comparé aux méthodes expérimentales, l'utilisation de ces méthodes de docking est considérablement plus facile, moins coûteuse et plus rapide[18]. L'objectif de ces méthodes de docking est de prédire la capacité d'un ligand à se lier au site actif du récepteur et de comprendre comment il interagit avec ce dernier. Cela repose sur la prédiction de la conformation et de l'orientation de la molécule lorsqu'elle se lie au récepteur[19].

Les méthodes de docking se concentrent sur deux aspects essentiels : identifier les molécules qui agissent réellement en tant que ligands pour le récepteur parmi celles qui sont étudiées, et déterminer correctement les poses ou conformations adoptées par les ligands lorsqu'ils se lient au récepteur[20]. Pour ce faire, Ces méthodes utilisent un algorithme de recherche pour générer des poses potentielles d'interaction du ligand dans le récepteur, ainsi qu'une fonction de score pour classer ces différentes poses en fonction de leur affinité prédite[21].

Les étapes du docking sont principalement composées du docking proprement dit et du scoring (**Figure III.2**) :

- La première étape, appelée docking, concerne la sélection du ligand et implique de le positionner dans le site actif de la protéine tout en échantillonnant différentes conformations, positions et orientations possibles (poses). Seules les poses qui représentent les interactions les plus favorables sont retenues. Généralement, cette étape est automatisée à l'aide d'algorithmes de docking pour améliorer la vitesse et la précision des simulations, bien qu'elle puisse également être réalisée manuellement[22].

- La deuxième étape, appelée le "scoring", vise à classer les poses obtenues lors de la phase de docking en évaluant l'affinité entre le ligand et la protéine et en leur attribuant un score. Ce score sera utilisé pour sélectionner la meilleure pose parmi toutes les propositions[22].

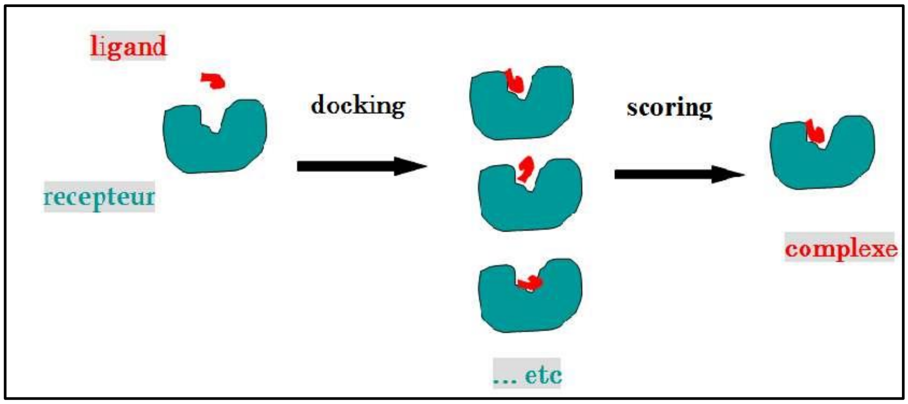


Figure III.2 : Principe général d'un programme de docking.

III.3.1. Types de docking moléculaire

Les types de docking les plus couramment utilisés sont les suivants :

- **Docking rigide :** Dans le docking rigide, la géométrie interne du récepteur et du ligand est maintenue fixe pendant le docking.
- **Docking flexible :** dans ce modèle, le ligand reste flexible et l'énergie pour différentes conformations du ligand s'adaptant à la protéine est calculée. Bien qu'elle prenne plus de temps, cette méthode peut évaluer de nombreuses conformations possibles, ce qui la rend plus fiable[23].

III.3.2. Interaction protéine-ligand

Les systèmes biologiques fonctionnent grâce à des mécanismes d'assemblage et de reconnaissance basés sur des interactions moléculaires non-covalentes à faible énergie. Les messages biologiques incorporés dans leur structure ne peuvent être exprimés qu'à travers des interactions spécifiques, qui se forment généralement de manière réversible, avec d'autres partenaires sélectionnés.

La prédiction de la conformation et de l'orientation du ligand par rapport au site actif de la protéine cible est un défi lors de l'ancrage du ligand dans la protéine (docking). Le docking joue un rôle essentiel dans la conception de nouveaux médicaments pour chaque protéine cible dont la structure est

connue [24–26]. De nombreux types d'interactions non covalentes ont été identifiés dans les complexes protéine-ligand.

Les interactions possibles entre un ligand, une petite molécule organique, et une protéine comprennent des interactions polaires telles que les liaisons hydrogène et les liaisons ioniques, ainsi que des interactions hydrophobes résultant du contact entre des groupements hydrophobes.

III.3.2.1. Interaction ionique

La loi de Coulomb régit les interactions entre les molécules qui portent des charges électriques. Pour obtenir l'énergie potentielle d'interaction entre deux charges électriques Q1 et Q2 séparées par une distance d, on calcule le travail nécessaire pour séparer ces deux charges à une distance infinie (**Figure IV.3**). L'équation **3** exprime l'énergie potentielle (V) de deux molécules de charges différentes.

$$V = \frac{Q_1 Q_2}{4\pi\varepsilon\varepsilon_0 d} \qquad \textbf{(III.3)}$$

Avec :

ε_0 : permittivité du vide.

ε : permittivité du milieu dans lequel évoluent les charges.

d : distance entre les deux charges.

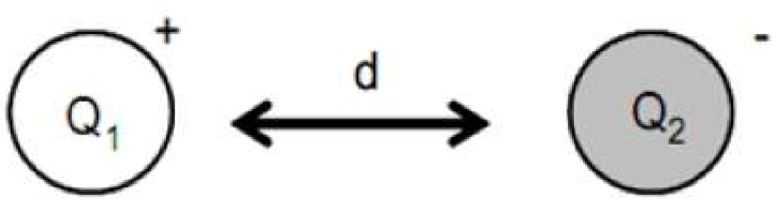


Figure III.3: Interaction entre deux molécules de charges différentes.

Les acides aminés chargés, lorsqu'ils se trouvent dans un milieu aqueux, sont principalement situés à la surface de la protéine, ce qui les expose davantage à la solvatation. Cette solvatation importante entraîne une réduction significative de l'interaction entre les charges[27].

III.3.2.2. Interaction hydrogène

La liaison hydrogène est un type de liaison chimique non covalente connue sous le nom d'interaction dipôle-dipôle, qui se produit entre deux molécules ou deux groupes à l'intérieur d'une molécule. Son existence repose principalement sur l'interaction entre une molécule possédant un atome donneur d'électrons (O, N, F) et une molécule possédant un atome accepteur d'électrons (OH, NH2). Cette liaison est le résultat d'un transfert partiel d'un électron célibataire vers le groupement H. On distingue les liaisons hydrogène intramoléculaires (à l'intérieur d'une molécule) et intermoléculaires (entre deux molécules différentes)[28]. Des exemples de cette liaison sont illustrés ci-dessous (**Figure III.4**).

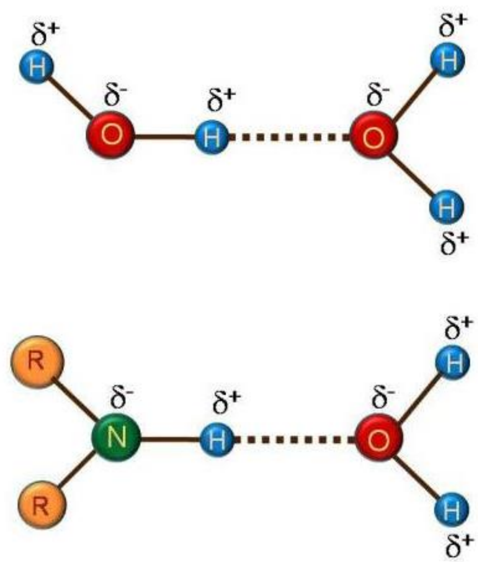


Figure III.4: Exemples d'une liaison hydrogène.

III.3.2.3. Interaction de Van der Waals

Le physicien hollandais J.D. van der Waals, lauréat du prix Nobel de physique en 1910, a étudié ces interactions qui se basent sur les dipôles formés par les molécules. Ces interactions peuvent être catégorisées en trois types différents :

- ❖ Interaction dipôle permanent - dipôle permanent, également appelée effet d'orientation de Keesom, qui se produit entre deux molécules polaires.
- ❖ Interaction dipôle permanent - dipôle instantané ou l'effet d'induction de Debye, qui se produit entre une molécule polaire et une molécule quelconque, qu'elle soit polaire ou apolaire.

- Interaction dipôle instantané - dipôle instantané ou la dispersion de London, qui se produit entre deux molécules quelconques (polaires ou apolaires).

Ces interactions ne sont pas très fortes, mais leur nombre, dans le cas des macromolécules, finira par générer une force considérable[29].

III.3.2.4. Interactions hydrophobes

Les substances hydrophobes, qui sont constituées de molécules ou de groupes d'atomes non polaires, ne peuvent pas former de liaisons hydrogènes et donc ne peuvent pas se dissoudre dans l'eau. C'est pourquoi elles ont tendance à se regrouper pour minimiser les contacts avec l'eau, ce qui est appelé effet hydrophobe. Les liaisons hydrophobes ont une énergie d'environ 7 kcal/mol[30].

La présence d'une molécule hydrophobe perturbe les liaisons hydrogène du solvant, entraînant une perte d'entropie et générant un état énergétiquement désavantageux. Lorsque les substances hydrophobes sont présentes, les molécules d'eau se réorganisent afin de minimiser l'énergie. D’un point de vue thermodynamique, lorsque le nombre de molécules d'eau diminue autour des groupes non-polaires et que ces derniers s'agrègent en raison des forces de dispersion, on observe une séparation en deux phases distinctes : une phase organique et une phase aqueuse. Cela entraîne une augmentation de l'entropie du solvant dans son ensemble ainsi que de la molécule non polaire. En conséquence, les régions non polaires ont tendance à être enfouies à l'intérieur des molécules. Ce phénomène a un impact majeur sur la conformation et la stabilité des molécules. Par exemple, il est responsable du repliement des protéines et de l'auto-assemblage des biomolécules[31,32].

La présence de différents acides aminés hydrophobes dans une interface conduit à une complémentarité hydrophobe, ce qui favorise les interactions stables au sein de nombreux complexes. Les acides aminés non polaires ont tendance à former des interactions hydrophobes de type "patch"[33] entre eux (**Figure III. 5**).

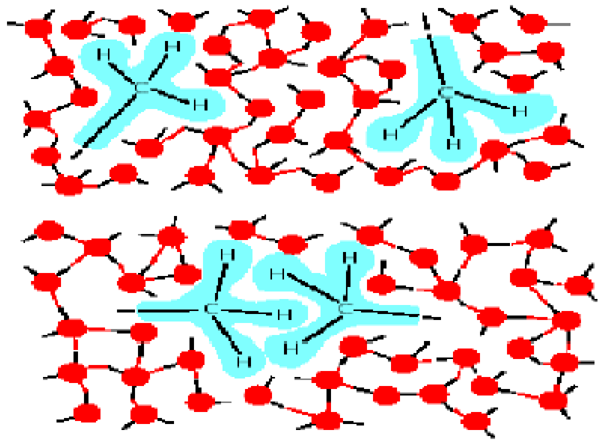


Figure III.5 : Patch hydrophobe.

III.3.3. Mécanisme de docking moléculaire

Pour effectuer un criblage par docking, la première exigence est une structure de la protéine d'intérêt qui est généralement déterminée à l'aide d'une technique biophysique telle que la cristallographie aux rayons X, ou moins fréquemment, la spectroscopie RMN. Cette structure protéique et une base de données de ligands potentiels servent de données d'entrée à un programme de docking. Le succès d'un programme de docking dépend de deux composantes : l'algorithme de recherche et la fonction de score[34].

Algorithme de recherche : Ces algorithmes déterminent toutes les conformations optimales possibles pour un complexe donné (protéine-protéine, protéine-ligand) dans un environnement, c'est-à-dire la position et l'orientation des deux molécules l'une par rapport à l'autre. Ils peuvent également calculer l'énergie du complexe résultant et de chaque interaction individuelle[35].

Les différents types d'algorithmes pouvant être utilisés pour l'analyse d'amarrage sont les suivants :

- Dynamique moléculaire
- Méthodes de Monté Carlo
- Algorithmes génétiques
- Méthodes basées sur les fragments
- Méthodes complémentaires de points
- Méthodes de géométrie de distance
- Recherches systématiques

Fonction de score : ce sont des méthodes mathématiques utilisées pour prédire la force de l'interaction non covalente appelée affinité de liaison, entre deux molécules après qu'elles ont été arrimées. Des fonctions de score ont également été développées pour prédire la force d'autres types d'interactions intermoléculaires, par exemple entre deux protéines ou entre une protéine et l'ADN ou une protéine et

un médicament. Ces configurations sont évaluées à l'aide de fonctions de score pour distinguer les modes de liaison expérimentaux de tous les autres modes explorés grâce à l'algorithme de recherche[36]. Par exemple, La fonction de score empirique d'iGEMDOCK est estimée de la manière suivante :

$$Fitness = vdW + Hbond + Elec$$

Fitness : est l'énergie totale d'une pose prédite dans le site de liaison.

Le terme **vdW** est l'énergie de van der Waal. Les termes **Hbond** et **Elec** représentent respectivement l'énergie de liaison hydrogène et l'énergie électrostatique.

L'énergie de liaison est donnée par l'équation **(5)** :

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{elect} + \Delta G_{conform} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{sol} \qquad \textbf{(III.4)}$$

Où ΔG_{bind} = énergie de liaison libre estimée

ΔG_{vdw} = somme des énergies de van der Waals

ΔG_{hbond} = somme des énergies de liaison hydrogène et de désolvatation

ΔG_{elect} = somme de l'énergie électrostatique

$\Delta G_{conform}$ = somme de l'énergie interne totale finale

ΔG_{tor} = somme de l'énergie libre de torsion

ΔG_{sol} = somme de l'énergie du système non lié [37].

III.3.4. Logiciels utilisés

Actuellement, il existe plus de 30 logiciels de docking moléculaire disponibles, qu'ils soient commerciaux ou non. Parmi les plus mentionnés, on trouve AutoDock, Gold, FlexX, Dock et Molegro Virtual Docker (MVD). Les principaux programmes de docking moléculaire sont résumés ci-dessous (**Tableau III.2**).

Tableau III.2: Principaux programmes de docking moléculaire[38].

Programme	Année Publiée	Organisation	Description
AutoDock	1990	Institut de recherche Scripps	Docking automatisé du ligand à une macromolécule par algorithme génétique lamarckien et fonction de score expérimentale d'énergie libre.
DockVision	1992	DockVision	Basé sur les algorithmes de Monte Carlo, les algorithmes génétiques et l'inspection des bases de données.
Gold	1995	Collaboration entre l'Université de Sheffield, GlaxoSmithKline plc et le CCDC	Algorithme génétique, ligand flexible, flexibilité partielle pour la protéine.
ICM-Dock	1997	Molsoft	Programme de docking basé sur l'échantillonnage pseudo-brownien et la minimisation locale
FlexX	2001	BioSolveIT	Programme de docking basé sur la construction incrémentale.
Glide	2004	Schrödinger	Programme de docking basé sur la recherche exhaustive.
Molegro Virtual Docker	2006	Molexus	Basé sur un nouvel algorithme de recherche heuristique qui combine l'évolution différentielle avec un algorithme de prédiction des cavités.
AutoDock Vina	2010	Institut de recherche Scripps	Nouvelle génération d'AutoDock.
SwissDock	2011	Institut Swiss de bioinformatique	Webservice pour prédire l'interaction entre une protéine et un ligand de petite molécule.

Dans notre étude, nous choisirons deux logiciels de docking différents, AutoDock 4 et Molegro Virtual Docker, en raison de leur meilleure performance pour étudier et prédire le mode d'interaction ligand-récepteur, par comparaison avec d'autres logiciels utilisés.

III.3.4.1. AutoDock

Autodock est un logiciel de docking moléculaire largement utilisé, développé par l'Institut de recherche Scripps (en anglais The Scripps Research Institute, TSRI). Il s'agit d'un logiciel libre et gratuit capable d'effectuer à la fois des amarrages rigides et flexibles. Autodock utilise un algorithme génétique lamarckien pour optimiser le placement des ligands dans un site de liaison du récepteur. Il comprend également plusieurs fonctions de score pour évaluer l'affinité de liaison des ligands au récepteur. Autodock prend en charge une variété de formats de fichiers d'entrée, y compris pdb, mol2 et sdf. Autodock est disponible sur le site http://autodock.scripps.edu.

AutoDock contient deux programmes principaux :

- AutoDock pour l'ancrage du ligand à un ensemble de grilles décrivant la protéine cible.
- Auto Grid pour le pré-calcul de ces grilles.

La distribution actuelle d'AutoDock consiste en deux générations de logiciels :

1) AutoDock 4

Il s'agit d'un logiciel gratuit. L'introduction d'AutoDock 4 comprend trois améliorations majeures.

- Les résultats de l'amarrage sont plus précis et plus fiables.
- Il peut optionnellement modéliser la flexibilité des macromolécules cibles.
- Il permet l'utilisation d'AutoDock dans l'évaluation des interactions protéine-protéine.

2) AutoDock Vina

AutoDock Vina est le successeur d'Autodock, considérablement amélioré en termes de précision et de performances. Il est disponible sous la licence Apache[39].

III.3.4.2. Mologro virtuel Docker (MVD)

Molegro Virtual Docker (MVD) est un programme de simulation de docking protéine-ligand qui nous permet d'effectuer des simulations de docking dans un package informatique entièrement intégré. MVD est prouvé pour s'appliquer à des centaines de performances de docking de protéines similaires à d'autres programmes de d'amarrage, tels que Autodock4 et Autodock Vina[40].

La version 5 de la MVD dispose de quatre algorithmes de recherche : MolDock Optimizer (MDO) (basé sur l'évolution différentielle), MolDock Simplex Evolution (MDSE) (un algorithme modifié basé sur l'algorithme de recherche locale de Nelder-Mead), Iterated Simplex (IS) (basé sur l'algorithme de Nelder-Mead), GPU Screening (CUDA) (utilise une implémentation parallèle de l'algorithme de recherche Nelder-Mead pour explorer l'espace conformationnel). Elle propose également quatre fonctions de score : MolDock Score[41] et PLANTS Score[42]. Ces deux fonctions offrent des versions basées sur la grille (MolDock Score [Grid] et PLANTS Score [Grid]), dans lesquelles la directionnalité des liaisons hydrogène n'est pas prise en compte.

Le MVD a été développé dans le but d'automatiser toutes les étapes du processus, en offrant un amarrage de haute qualité grâce à une technique d'optimisation axée sur la rentabilité et la productivité.

Le logiciel Moldock est basé sur un algorithme de recherche heuristique innovant, qui associe l'évolution différentielle à un algorithme de prédiction de cavité[43].

L'algorithme de recherche MolDock Optimizer (MolDock Optimizer) utilisé dans MVD est basé sur un algorithme évolutionnaire[44,45]. Les algorithmes évolutionnaires sont des méthodes d'optimisation génériques et itératives qui utilisent un processus adaptatif similaire à celui de l'évolution naturelle. Ils permettent de gérer simultanément plusieurs solutions regroupées dans une population (**Figure III.6**).

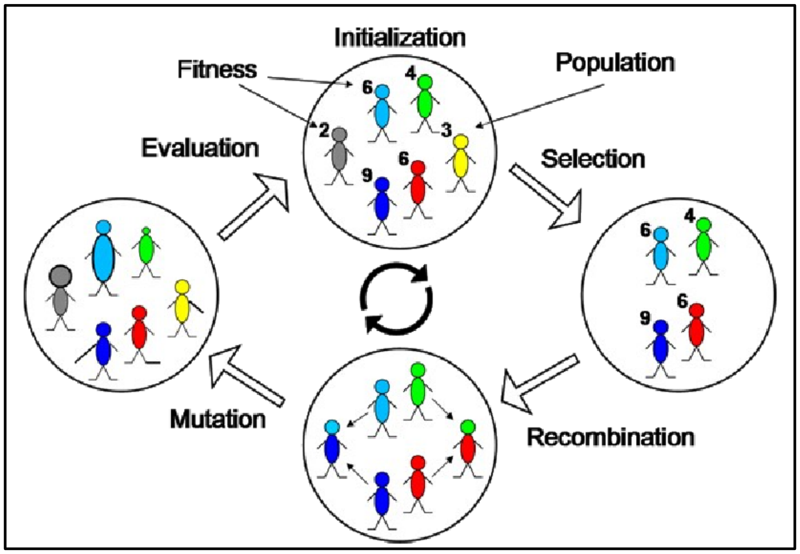


Figure III.6: Représentation schématique du cycle évolutionnaire d'un algorithme[46].

Cette population est soumise à une pression de sélection mise en place dans une fonction objectif (fonction de score) décrivant le problème à optimiser. Plusieurs degrés de liberté interviennent dans cette fonction, ce qui permet de définir une solution appelée "génome". Les solutions les plus performantes, appelées "parents", sont sélectionnées en fonction de la fonction de score, mais pour maintenir une diversité au sein de la population, de nouvelles solutions, appelées "enfants", sont également générées.

Les enfants sont créés en modifiant le génome des parents à l'aide d'opérations classées en fonction du nombre de parents sur lesquels elles s'appliquent. Après leur création, les enfants remplacent les solutions les moins performantes de la population actuelle, marquant ainsi le début du processus itératif. Cette nouvelle population est soumise à nouveau à la pression de sélection mise en place par la fonction de score. Cette évolution se poursuit par de nouvelles itérations ou générations[47]. Au fur et à mesure du processus itératif, les solutions les plus adaptées émergent, conduisant à la convergence de la population ou après un certain nombre de générations prédéterminé.

L'algorithme évolutionnaire utilisé en docking moléculaire vise à caractériser les interactions entre le ligand et la protéine cible. Les degrés de liberté (ddl), c'est-à-dire les paramètres pouvant varier, concernent la position, l'orientation et la conformation du ligand ainsi que du récepteur[27].

Références :

(1) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136* (3B), B864–B871. https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864.

(2) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133.

(3) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Can. J. Phys.* **1980**, *58* (8), 1200–1211. https://doi.org/10.1139/p80-159.

(4) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B Condens. Matter* **1988**, *37* (2), 785–789. https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785.

(5) Perdew, J. P. Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B* **1986**, *33* (12), 8822–8824. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822.

(6) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785.

(7) Becke, A. D. A New Mixing of Hartree–Fock and Local Density-Functional Theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (2), 1372–1377. https://doi.org/10.1063/1.464304.

(8) Zhao, Y.; González-García, N.; Truhlar, D. G. Benchmark Database of Barrier Heights for Heavy Atom Transfer, Nucleophilic Substitution, Association, and Unimolecular Reactions and Its Use to Test Theoretical Methods. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (9), 2012–2018. https://doi.org/10.1021/jp045141s.

(9) Runge, E.; Gross, E. K. U. Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52* (12), 997–1000. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.52.997.

(10)Casida, M.; Jamorski, C.; Bohr, F.; Guan, J.; Salahub, D. Theoretical and Computational Modeling of NLO and Electronic Materials. *Recent Adv. Density Funct. Methods* **1996**, *628*, 145.

(11)Gross, E. K. U.; Kohn, W. Local Density-Functional Theory of Frequency-Dependent Linear Response. *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55* (26), 2850–2852. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2850.

(12)Gross, E. K.; Kohn, W. Density Functional Theory of Many-Fermion Systems. *Adv. Quantum Chem.* **1990**, *21*, 255.

(13)Bauernschmitt, R.; Ahlrichs, R. Treatment of Electronic Excitations within the Adiabatic Approximation of Time Dependent Density Functional Theory. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256* (4–5), 454–464. https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00440-X.

(14)Hehre, W. J.; Lathan, W. A.; Ditchfield, R.; Newton, M. D.; Pople, J. A. Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237. *Indiana Univ.* **1970**.

(15)Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian16, Revision C. 01. Gaussian Inc. Wallingford CT, 2016.

(16)Bergner, A.; Dolg, M.; Küchle, W.; Stoll, H.; Preuß, H. *Ab Initio* Energy-Adjusted Pseudopotentials for Elements of Groups 13–17. *Mol. Phys.* **1993**, *80* (6), 1431–1441. https://doi.org/10.1080/00268979300103121.

(17)Höllwarth, A.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A. W.; Gobbi, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. A Set of D-Polarization Functions for Pseudo-Potential Basis Sets of the Main Group Elements Al□Bi and f-Type Polarization Functions for Zn, Cd, Hg. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208* (3–4), 237–240. https://doi.org/10.1016/0009-2614(93)89068-S.

(18)Kuntz, I. D.; Blaney, J. M.; Oatley, S. J.; Langridge, R.; Ferrin, T. E. A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions. *J. Mol. Biol.* **1982**, *161* (2), 269–288. https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90153-X.

(19)Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3* (11), 935–949. https://doi.org/10.1038/nrd1549.

(20)Yuriev, E.; Agostino, M.; Ramsland, P. A. Challenges and Advances in Computational Docking: 2009 in Review. *J. Mol. Recognit.* **2011**, *24* (2), 149–164. https://doi.org/10.1002/jmr.1077.

(21)Barril, X.; Soliva, R. Molecular Modelling. *Mol. Biosyst.* **2006**, *2* (12), 660. https://doi.org/10.1039/b613461k.

(22)Warren, G. L.; Andrews, C. W.; Capelli, A.-M.; Clarke, B.; LaLonde, J.; Lambert, M. H.; Lindvall, M.; Nevins, N.; Semus, S. F.; Senger, S.; Tedesco, G.; Wall, I. D.; Woolven, J. M.; Peishoff, C. E.; Head, M. S. A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (20), 5912–5931. https://doi.org/10.1021/jm050362n.

(23)Manju, K.; Gunjan, P.; Anju, G. Review on Introduction to Molecular Docking Software Technique in Medicinal Chemistry. *Int. J. Drug Res. Technol.* **2017**, *2*, 8.

(24)Leach, A. R.; Kuntz, I. D. Conformational Analysis of Flexible Ligands in Macromolecular Receptor Sites. *J. Comput. Chem.* **1992**, *13* (6), 730–748. https://doi.org/10.1002/jcc.540130608.

(25)Bohm, H.-J. LUDI: Rule-Based Automatic Design of New Substituents for Enzyme Inhibitor Leads. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1992**, *6* (6), 593–606. https://doi.org/10.1007/BF00126217.

(26)Bohm, H.-J. The Development of a Simple Empirical Scoring Function to Estimate the Binding Constant for a Protein-Ligand Complex of Known Three-Dimensional Structure. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1994**, *8* (3), 243–256. https://doi.org/10.1007/BF00126743.

(27)Bouchagra, S. Modélisation Des Interactions Proteine-Petites Molécules: Étude de La Relation Structure. Fonction Dans Le Cas Des Lipases. PhD Thesis, Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar-Annaba, 2018.

(28)Atkins, P. W. *Physical Chemistry: Science of Biology*, 6th Edition.; 1997.

(29)Gerschel, A. *Liaisons intermoléculaires - Les forces en jeu dans la matière condensée*; EDP Sciences, 2012.

(30)Schulz, G. E.; Schirmer, R. H. *Principles of Protein Structure*; Springer-Verlag; New York, 1978.

(31)Lin, M.-S.; Chen, L.-Y.; Tsai, H.-T.; Wang, S. S.-S.; Chang, Y.; Higuchi, A.; Chen, W.-Y. Investigation of the Mechanism of β-Amyloid Fibril Formation by Kinetic and Thermodynamic Analyses. *Langmuir* **2008**, *24* (11), 5802–5808. https://doi.org/10.1021/la703369b.

(32)Eriksson, A. E.; Baase, W. A.; Zhang, X. J.; Heinz, D. W.; Blaber, M.; Baldwin, E. P.; Matthews, B. W. Response of a Protein Structure to Cavity-Creating Mutations and Its Relation to the Hydrophobic Effect. *Science* **1992**, *255* (5041), 178–183. https://doi.org/10.1126/science.1553543.

(33)Israelachvili, J. Intermolecular and Surface Forces Academic Press Limited. *Lond. UK* **1997**.

(34)Mcmartin, C.; Bohacek, R. S QXP: Powerful, Rapid Computer Algorithms for Structure-Based Drug Design. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1997**, *11* (4), 333–344. https://doi.org/10.1023/A:1007907728892.

(35)Schnecke, V.; Kuhn, L. A. Virtual Screening with Solvation and Ligand-Induced Complementarity. In *Virtual Screening: An Alternative or Complement to High Throughput Screening?*; Klebe, G., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2002; Vol. 20, pp 171–190. https://doi.org/10.1007/0-306-46883-2_10.

(36)Mills, C. L.; Beuning, P. J.; Ondrechen, M. J. Biochemical Functional Predictions for Protein Structures of Unknown or Uncertain Function. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2015**, *13*, 182–191. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.02.003.

(37)Hariono, M.; Abdullah, N.; Damodaran, K. V.; Kamarulzaman, E. E.; Mohamed, N.; Hassan, S. S.; Shamsuddin, S.; Wahab, H. A. Potential New H1N1 Neuraminidase Inhibitors from Ferulic Acid and Vanillin: Molecular Modelling, Synthesis and in Vitro Assay. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 38692. https://doi.org/10.1038/srep38692.

(38)Sudev, S.; Nasrin, S. An Overview on Molecular Docking. *World J. Pharm. Life Sci.* **2022**, *8*, 103–114.

(39) https://www.youtube.com/watch?v=xsQ7_geIMfY.

(40) Bitencourt-Ferreira, G.; de Azevedo, W. F. Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods Mol. Biol.* **2019**, *2053*, 149–167. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

(41)Thomsen, R.; Christensen, M. H. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (11), 3315–3321. https://doi.org/10.1021/jm051197e.

(42)Korb, O.; Stützle, T.; Exner, T. E. Empirical Scoring Functions for Advanced Protein−Ligand Docking with PLANTS. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49* (1), 84–96. https://doi.org/10.1021/ci800298z.

(43)Storn, R.; Price, K. Differential Evolution - A Simple and Efficient Adaptive Scheme for Global Optimization Over Continuous Spaces. *International Computer Science Institute, Berkeley, CA, Technical Report TR-95-012*. 1995.

(44)Michalewicz, Z. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*; Springer-Verlag: Berlin, 1992.

(45)Michalewicz, Z.; Fogel, D. B. *How to Solve It: Modern Heuristics*; Springer-Verlag: Berlin, 2000.

(46)*MolegroVirtual Docker, User Manual*; 2011.

(47)Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* **2006**, *65* (1), 15–26. https://doi.org/10.1002/prot.21082.

Chapitre IV

Matériels et méthodes

IV. Matériels et méthodes

Les structures cristallines d'ACH IX (PDB ID: 6QN2) et d'ACH XII (PDB ID:1JD0) en complexe avec leurs ligands de référence utilisés pour l'évaluation de cette étude ont été récupérées à partir de la banque de données des protéines RCSB (http://www.rcsb.org/). Les ligands et leurs complexes de Re(I) tricarbonylés ont été conçus à l'aide de ChemDraw Professional 16.0 (CambridgeSoft, Waltham, MA) et Chem3D Ultra 16 version (CambridgeSoft, Waltham, MA), et leurs géométries ont été optimisées à l'aide du programme Gaussian 16 [1].

Le docking moléculaire a été réalisé en utilisant le logiciel Molegro Virtual Docker (MVD) 2011.5.0 (http://www.clcbio.com) et Autodock 4.2.6 [2]. Le mode de liaison des conformations dockées a été analysé en utilisant Molegro Virtual Docker et PyMOL (http://pymol.souceforge.net), et les cartes (diagrammes d'interaction 2D) des ligands ont été générées en utilisant le logiciel Ligplot+ v.2.2.4 [3].

IV.1. Préparation des protéines

Les structures moléculaires de toutes les protéines de l'anhydrase carbonique humaine IX et XII cristallisées avec leurs ligands correspondants ont été obtenues à partir de la banque de données des protéines RCSB (PDB). Les structures de la protéine cible de l'ACH IX (PDB ID : 6QN2) et de l'ACH XII (PDB ID : 1JD0) ont été sélectionnées et préparées pour les simulations d'amarrage moléculaire en supprimant les ligands cocristallisés et toutes les molécules d'eau du fichier récepteur. Cette procédure a été réalisée à l'aide des logiciels Molegro Virtual Docker et Chimera.

IV.2. Préparation du ligand et étude DFT

Les calculs DFT(B3LYP) ont été utilisés pour optimiser les géométries des ligands et de leurs complexes de Re(I) tricarbonylés (**Figure IV.1 et IV.2**). Le pseudo-potentiel (ECP) LANL2DZ[4] a été utilisé pour l'atome de rhénium (Re) et la base 6-31G(d) pour tous les autres atomes[5]. Les calculs de fréquence ont été effectués sur ces géométries optimisées pour s'assurer qu'il n'y a pas de fréquences imaginaires associées à des minima locaux réels. Le spectre électronique a été calculé sur la structure optimisée en utilisant la méthode TD-DFT[6] en phase gazeuse et en présence de solvant méthanol en utilisant le modèle de continuum polarisable avec le formalisme d'équation intégrale (IEF-PCM) (Polarizable Continuum Model with the Integral Equation Formalism)[7–10]. Les propriétés de réactivité

et de stabilité de ces composés ont été estimées en utilisant la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMOS). Les cartes du potentiel électrostatique moléculaire (PEM) ont été calculées et générées à l'aide du logiciel Gaussview **06.** Les formes hydrolysées des deux configurations E et Z ont également été optimisées pour les études d'amarrage de l'ACH. Les structures entièrement optimisées des composés ont été enregistrées au format SDF et MOL2, puis utilisées pour l'étude de docking.

IV.3. Docking moléculaire

IV.3.1. Docking moléculaire à l'aide du logiciel Molegro Virtual Docker

Le fichier pdb de l’ACH IX (PDB ID : 6QN2) et de l’ACH XII (PDB ID : 1JD0) avec leurs ligands de référence a été préparé en attribuant les liaisons, les ordres de liaison, les charges, les hydrogènes explicites et les torsions flexibles s'ils étaient manquants. Le système de score basé sur la grille, appelé Plants (Protein-Ligand ANT system), a été utilisé pour évaluer chacun de ces 32 composés ainsi que les quatre structures ouvertes de la coumarine. L'algorithme de recherche MolDock Optimizer a été utilisé pour explorer l'espace de recherche. Il est basé sur un algorithme d'évolution différentielle.

Le site de liaison a été placé à l'intérieur d'une sphère de restriction de 15 rayons dont le centre est X : 17,76, Y : 26,51, Z : -0,39 pour l'enzyme (6QN2) et X : 18,78, Y : 6,57, Z : 25,84 pour l'enzyme (1JD0). L'algorithme d'amarrage a été réglé sur une itération maximale de 4 000 avec une taille d'évolution du simplexe de 30, une taille de population maximale de 100, et un minimum de 50 runs pour chaque composé. Le site de liaison actif a été considéré comme une molécule rigide, tandis que les ligands ont été traités comme étant flexibles[11]. Les meilleures poses d'amarrage ont été analysées à l'aide de Molegro Virtual Docker et Ligplot+v.2.2.4 pour visualiser les interactions de liaison des ligands avec les sites actifs des récepteurs.

La fonction de PLANTS score ($E_{plants\ score}$) utilisée dans cette étude est définie comme suit :

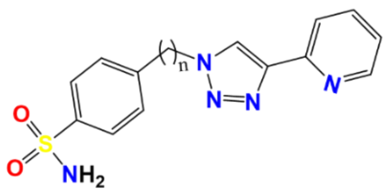
$$E_{plants\,score} = f_{PLP} + f_{clash} + f_{tors} + c_{site} - 20 \qquad \textbf{(IV.1)}$$

Où $\mathbf{f_{PLP}}$ est un potentiel linéaire par morceaux (Piecewise Linear Potential) prenant en compte les interactions protéine-ligand. Le potentiel **PLP** est similaire à celui utilisé par MolDock score, mais ici plus de types d'interactions (répulsives, enfouies, non polaires, liaison hydrogène et métalliques) sont

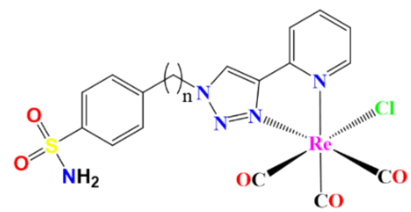
pris en compte, tandis que Moldock score n'en a que deux - un pour les interactions stériques et un pour les interactions de liaison hydrogène. Les potentiels de clash et de torsion du ligand, $\mathbf{f_{clash}}$ et $\mathbf{f_{tors}}$, prennent en compte les clashs internes du ligand et les contributions de torsion pour les liaisons flexibles du ligand. Le terme $\mathbf{C_{site}}$ spécifie une pénalité qui est calculée si une conformation du ligand (pose) est située à l'extérieur du site de liaison (défini par la sphère de l'espace de recherche). Le décalage énergétique de **-20** à l'origine nécessaire pour l'algorithme de recherche de PLANTS et est inclus ici afin que les scores de PLANTS (PLANTS scores) soient comparables à ceux de l'implémentation originale de PLANTS (original PLANTS implementation).

IV.3.2. Docking moléculaire à l'aide du logiciel AutoDock 4.2.6

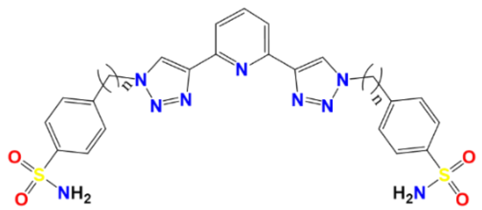
Le logiciel Chimera (https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/) a été choisi pour l'inspection visuelle et la préparation. Les cibles macromoléculaires et les ligands ont été préparés au format PDBQT à l'aide du programme MGL Tools 1.5.6. Pour les protéines, les atomes d'hydrogène polaires ont été ajoutés, les atomes d'hydrogène non polaires ont été fusionnés et les charges de Kollman ont été attribuées. Pour tous les ligands, les atomes d'hydrogène non polaires ont été fusionnés et les charges de Gasteiger ont été attribuées. Les ligands ont été ancrés à l'intérieur d'une grille cubique (50 × 50 × 50Å) centrée sur le site actif de chaque protéine avec un espacement de grille de 0,375Å (par défaut). L'algorithme génétique lamarckien (AGL)[12] a été utilisé avec des paramètres par défaut pour les simulations de docking. Le protocole de l'AGL a appliqué une taille de population de 150 individus, un nombre maximum de 2500000 évaluations d'énergie ont été utilisées pour les 100 runs de l'AGL et un nombre maximum de 27000 générations dans chaque simulation d'amarrage. Les paramètres par défaut ont été utilisés pour tous les autres calculs. À la fin de l'amarrage, les meilleures poses concernant l'énergie de liaison ont été sélectionnées et analysées à l'aide de deux outils de visualisation, PyMOL 4.3.0 et LigPlot^{+}v.2.2.4.



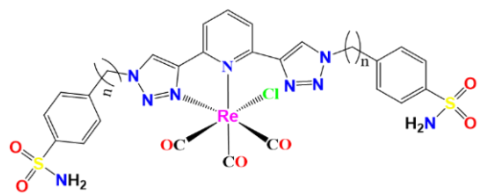
L0(n=0), L1(n=1)
L2(n=2), L3(n=3)



ReL0(n=0), ReL1(n=1)
ReL2(n=2), ReL3(n=3)

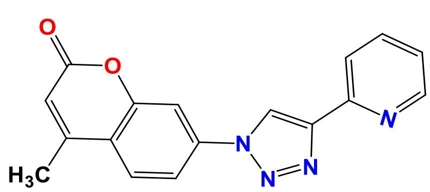


bis-L0(n=0), bis-L1(n=1)
bis-L2(n=2), bis-L3(n=3)

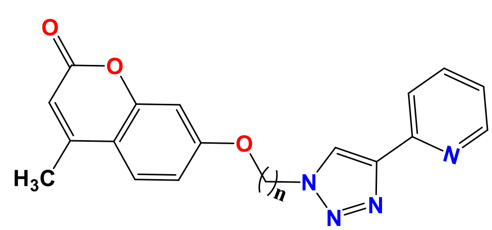


bis-ReL0(n=0), bis-ReL1(n=1)
bis-ReL2(n=2), bis-ReL3(n=3)

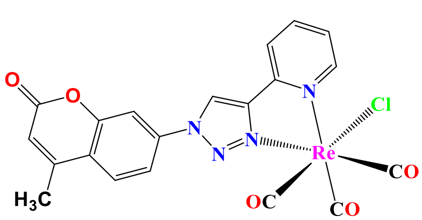
Figure IV.1: Structures chimiques des ligands monovalents[13] et bivalents de benzènesulfonamides et de leurs complexes de Re(I) tricarbonylés correspondants étudiés dans cette étude in silico.



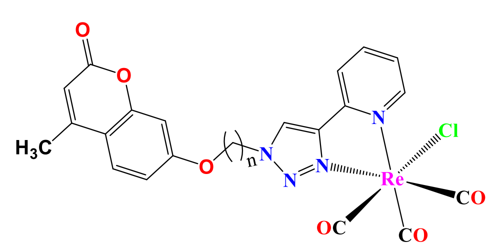
L0: n=0



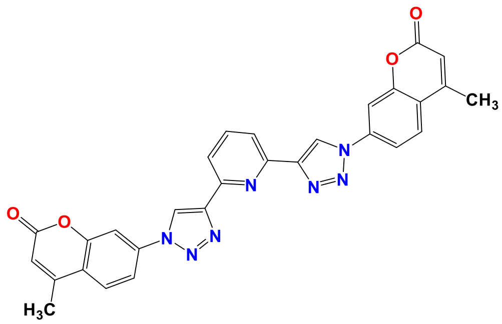
L1: n=1
L2: n=2
L3: n=3



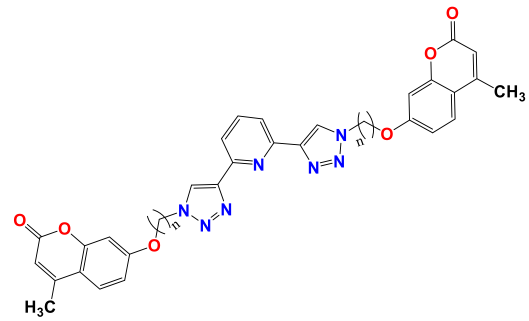
L0: n=0



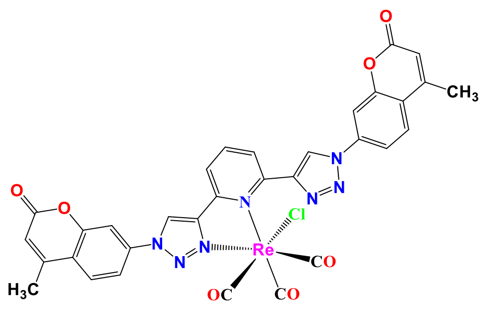
ReL1: n=1
ReL2 :n=2
ReL3: n=3



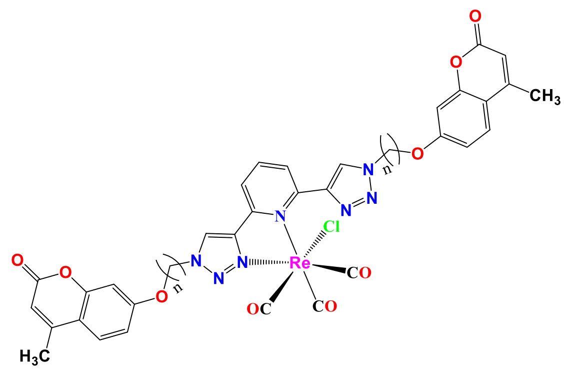
bis-L0: n=0



bis-L1: n=1
bis-L2: n=2
bis-L3: n=3



bis-ReL0: n=0



bis-ReL1: n=1
bis-ReL2: n=2
bis-ReL3: n=3

Figure IV.2: Structures chimiques des ligands monovalents[14] et bivalents de coumarine et de leurs complexes de Re(I) tricarbonylés correspondants étudiés dans cette étude in silico.

Références:

(1) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian16, Revision C. 01. Gaussian Inc. Wallingford CT, 2016.

(2) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30* (16), 2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256.

(3) Laskowski, R. A.; Swindells, M. B. LigPlot+: Multiple Ligand–Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51* (10), 2778–2786. https://doi.org/10.1021/ci200227u.

(4) Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for K to Au Including the Outermost Core Orbitals. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 299–310. https://doi.org/10.1063/1.448975.

(5) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56* (5), 2257–2261. https://doi.org/10.1063/1.1677527.

(6) Casida, M. E., Seminario, J. M. *In: Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory, Theoretical and Computational Chemistry*; Elsevier, Amsterdam, 1996.

(7) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107* (8), 3032–3041. https://doi.org/10.1063/1.474659.

(8) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Ab Initio Study of Ionic Solutions by a Polarizable Continuum Dielectric Model. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286* (3–4), 253–260. https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00106-7.

(9) Mennucci, B.; Tomasi, J. Continuum Solvation Models: A New Approach to the Problem of Solute's Charge Distribution and Cavity Boundaries. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106* (12), 5151–5158. https://doi.org/10.1063/1.473558.

(10) Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. New Developments in the Polarizable Continuum Model for Quantum Mechanical and Classical Calculations on Molecules in Solution. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117* (1), 43–54. https://doi.org/10.1063/1.1480445.

(11) Thomsen, R.; Christensen, M. H. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (11), 3315–3321. https://doi.org/10.1021/jm051197e.

(12) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19* (14), 1639–1662. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B.

(13) Aimene, Y.; Eychenne, R.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Novel Re(I) Tricarbonyl Coordination Compounds Based on 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Derivatives Bearing a 4-Amino-Substituted Benzenesulfonamide Arm: Synthesis, Crystal Structure, Computational Studies and Inhibitory Activity against Carbonic Anhydrase I, II, and IX Isoforms†. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 773–782. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1585835.

(14) Aimene, Y.; Eychenne, R.; Rodriguez, F.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon-Merceron, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Synthesis, Crystal Structure, Inhibitory Activity and Molecular Docking of Coumarins/Sulfonamides Containing Triazolyl Pyridine Moiety as Potent Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *Crystals* **2021**, *11* (9), 1076. https://doi.org/10.3390/cryst11091076.

Chapitre V

Résultats et discussions

Ce chapitre se concentre principalement sur l'interprétation des résultats obtenus et est divisé en deux parties distinctes. Dans la première partie, nous étudions la réactivité et les propriétés de stabilité en analysant les énergies des orbitales moléculaires ainsi que les cartes du potentiel électrostatique d'une nouvelle série de complexes de rhénium(I) tricarbonylés contenant des ligands monovalents et bivalents de benzenesulfonamides et de coumarines. Cette étude repose sur l'utilisation de la méthode de DFT pour analyser 32 molécules. La deuxième partie se concentre sur l'étude des interactions entre ces composés et les isoformes IX et XII de l'anhydrase carbonique humaine en utilisant la méthode de docking moléculaire. L'objectif est de prédire leur mode d'inhibition dans le site actif de ces enzymes et de comprendre certaines observations structurales concernant leurs modes de liaison et leurs interactions de liaison.

V.1. Complexes de Re(I) tricarbonylés contenant des ligands monovalents et bivalents de benzenesulfonamide

V.1.1. Etude DFT

V.1.1.1. Géométries optimisées

Les géométries optimisées de tous les composés monovalents et bivalents avec le schéma de numérotation des atomes sont présentées dans les figures supplémentaires **S1** et **S2**. Les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles de torsion sélectionnés calculés à l'aide de la méthode DFT avec l'ensemble de base LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH sont présentés dans les tableaux **S1-S16** (voir l'annexe).

Les valeurs prédites théoriquement de la longueur de liaison et de l'angle de liaison sont en accord avec d'autres ligands et complexes de rhénium (I) précédemment rapportés contenant des ligands 1,2,3-triazole[1,2]. Les résultats obtenus en phase gazeuse et les valeurs estimées dans le méthanol ne différaient pas significativement les uns des autres.

De plus, les valeurs théoriques des longueurs de liaison et des angles de liaison pour les complexes monovalents étaient similaires, démontrant que la présence du groupement méthylène (-CH2-) $_{n=1,2 \text{ ou } 3}$ entre le fragment benzenesulfonamide et l'unité chélate n'a aucun effet sur la géométrie

des structures entourant l'atome de rhénium(I) central. La même observation était vraie pour les complexes bivalents.

V.1.1.2. Fréquences vibrationnelles

Les fréquences vibrationnelles calculées sélectionnées et les spectres IR simulés pour tous les ligands et complexes en phase gazeuse et dans le solvant MeOH sont présentés dans la section supplémentaire (Tableaux **S17** et **S18**, Figures **S3-S6**).

Selon les complexes monovalents, les spectres IR de **ReL0-ReL3** présentent trois bandes d'étirement ν(CO) fortes dans la gamme de (2010,47-2111,79 cm^{-1}) en phase gazeuse et de (1966,09-2091,72 cm^{-1}) dans le solvant MeOH. Dans le cas des complexes bivalents, les spectres IR du **bis-ReL0-bis-ReL3** montrent trois bandes d'étirement ν(CO) fortes dans la gamme de (1975,61-2114,13 cm^{-1}) en phase gazeuse et de (1958,90-2092,51 cm^{-1}) dans le solvant MeOH. Les valeurs des fréquences calculées ν(CO) sont en bon accord avec celles obtenues pour les complexes fac-$[Re(L)(CO)_3Cl]$[1,2], ce qui suggère que les forces d'interaction rhénium-ligand de ces complexes sont similaires.

V.1.1.3. Spectres d'absorption électronique

Les spectres d'absorption électronique des composés monovalents et bivalents ont été calculés en phase gazeuse et dans le solvant MeOH en utilisant le modèle de solvatation IEF-PCM et la méthode TD-DFT basée sur la structure optimisée au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) (Figs. **S7-S10** dans l'annexe).

Les complexes monovalents présentent une absorption UV-visible à 335,83, 383,09, 376,00, 325,52 nm avec des forces d'oscillateur de 0,0167, 0,0106, 0,0099, 0,0019 et à 455,09, 475,19, 474,87, 473,28 nm avec des forces d'oscillateur de 0,0442, 0,0326, 0,0325, 0,0330 dans la phase gazeuse. Ils présentent également une absorption UV à 292,86, 289,75, 284,23 nm avec des forces d'oscillateur de 0,0014, 0,0145, 0,0182 et à 350,67, 360,20, 358,66, 358,25 nm avec des forces d'oscillateur de 0,0435, 0,0703. 0,0692, 0,0698 lorsque le méthanol est le solvant.

L'absorption UV-visible des complexes bivalents est mesurée dans la phase gazeuse à 374,32, 366,50, 358,09 nm avec des forces d'oscillateur de 0,0117, 0,0252, 0,0227 et à 431,00, 470,73, 475,40, 471,93 nm avec des forces d'oscillateur de 0. 0262, 0.0278, 0.0270, 0.0283, et dans le solvant MeOH à

295.24, 293,31, 292.62 nm avec des forces d'oscillateur de 0.2501, 0.2647, 0.1125 et à 303.00, 359.14, 364.13, 363.02 nm avec des forces d'oscillateur de 0.0098, 0.0491, 0.0532, 0.0550. Les calculs TD-DFT ont démontré que l'existence d'un bras espaceur $(\text{-CH2-})_n$, où n=1, 2 ou 3, entre le pharmacophore benzènesulfonamide et l'unité chélate a une influence sur les bandes d'absorption des complexes. Les résultats susmentionnés sont cohérents avec les complexes apparentés[1,2].

V.1.1.4. Propriétés de réactivité et de stabilité

La détermination des paramètres électroniques d'une molécule, comme l'énergie, est un modèle pratique puissant pour expliquer les résultats de l'activité biologique et reste un outil utile pour prédire et interpréter sa réactivité dans plusieurs types de réactions[3,4]. L'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO), appelées orbitales moléculaires frontières (FMO), sont des descripteurs essentiels pour déterminer la réactivité d'une molécule. Elles représentent sa capacité à donner et à recevoir des électrons. Le mode d'interaction des médicaments avec d'autres molécules, comme les interactions entre ces médicaments et leurs récepteurs est gouvernée par ces orbitales.

En outre, l'écart énergétique ($\Delta E = E_{HOMO} - E_{LUMO}$) est une indication bien connue de la détermination de la réactivité et de la stabilité chimiques, car il mesure le transfert de charge intramoléculaire des molécules. Les molécules ayant un grand écart énergétique sont généralement liées à une stabilité cinétique élevée et à une faible réactivité chimique, tandis que celles ayant un petit écart énergétique sont associées à une faible stabilité cinétique, à une réactivité chimique élevée et sont plus polarisables[5].

Le gap énergétique (Eg), le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité électronique (EA), la dureté chimique (η), la douceur chimique (S), l'électronégativité (χ), le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice d'électrophilicité (ω) sont des indices de réactivité globaux basés sur les énergies des orbitales frontières qui sont utilisés pour étudier les propriétés de réactivité et de stabilité des composés chimiques en utilisant les équations[6]:

$$E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \qquad \text{(V.1)}$$

$$IP = -E_{HOMO} \qquad \text{(V.2)}$$

$$EA = -E_{LUMO} \qquad \text{(V.3)}$$

$$\eta = \frac{(\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO})}{2} \quad (V.4)$$

$$\chi = \frac{-(\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO})}{2} \quad (V.5)$$

$$\mu = \frac{(\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO})}{2} \quad (V.6)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (V.7)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (V.8)$$

Les indices de réactivité globale et les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) des ligands et de leurs complexes de Re(I) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH ont été rapportés dans les **tableaux V.1-4**.

Tableau V.1 : Indices de réactivité globale de **L0, L1, L2** et **L3** obtenus en utilisant la méthode B3LYP /6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				Solvant MeOH			
Indices	***L₀***	***L₁***	***L₂***	***L₃***	***L₀***	***L₁***	***L₂***	***L₃***
E_{HOMO} (eV)	-6.422	-6.476	-6.286	-6.395	-6.503	-6.476	-6.422	-6.422
E_{LUMO} (eV)	-1.769	-1.469	-1.252	-1.252	-1.796	-1.279	-1.197	-1.088
E_{gap} (eV)	4.653	5.007	5.034	**5.143**	4.707	5.197	5.225	**5.334**
IP (eV)	6.422	6.476	6.286	6.395	6.503	6.476	6.422	6.422
EA (eV)	1.769	1.469	1.252	1.252	1.796	1.279	1.197	1.088
χ (eV)	4.096	3.973	3.769	3.824	4.150	3.810	3.810	3.755
η (eV)	2.327	2.504	2.517	**2.572**	2.354	2.613	2.613	**2.667**
µ (eV)	-4.096	-3.973	-3.769	-3.824	-4.150	-3.810	-3.810	-3.755
S **(eV^{-1})**	0.430	0.399	0.397	0.389	0.425	0.383	0.383	0.375
ω **(eV)**	3.605	3.152	2.823	2.843	3.658	2.778	2.778	2.636
Dipole moment (Debye)	3.205	4.564	3.451	**6.377**	6.683	7.223	5.432	**8.508**

Tableau V.2 : Indices de réactivité globale de **ReL0, ReL1, ReL2** et **ReL3** obtenus en utilisant la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***ReL_0***	***ReL_1***	***ReL_2***	***ReL_3***	***ReL_0***	***ReL_1***	***ReL_2***	***ReL_3***
E_{HOMO}(eV)	-5.660	-5.551	-5.578	-5.497	-6.231	-6.204	-6.177	-6.177
E_{LUMO} (eV)	-2.585	-2.340	-2.367	-2.286	-2.150	-2.122	-2.095	-2.068
E_{gap} (eV)	3.075	3.211	3.211	**3.211**	4.081	4.082	4.082	**4.109**
IP (eV)	5.660	5.551	5.578	5.497	6.231	6.204	6.177	6.177
EA (eV)	2.585	2.340	2.367	2.286	2.150	2.122	2.095	2.068
χ (eV)	4.123	3.946	3.973	3.892	4.191	4.163	4.136	4.123
η (eV)	1.538	1.606	1.601	**1.601**	2.041	2.041	2.041	**2.055**
μ (eV)	-4.123	-3.946	-3.973	-3.892	-4.191	-4.163	-4.136	-4.123
S **(eV^{-1})**	0.650	0.623	0.625	0.625	0.490	0.490	0.490	0.487
ω **(eV)**	5.526	4.848	4.430	4.731	4.303	4.246	4.246	4.136
Dipole moment (Debye)	8.902	9.397	11.387	**12.103**	12.503	12.850	**17.721**	15.234

Tableau V.3 : Indices de réactivité globale des **bis-L0, bis-L1, bis-L2** et **bis-L3** obtenus en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***bis-L_0***	***bis-L_1***	***bis-L_2***	***bis-L_3***	***bis-L_0***	***bis-L_1***	***bis-L_2***	***bis-L_3***
E_{HOMO}(eV)	-6.313	-6.150	-6.095	-6.014	-6.340	-6.259	-6.204	-6.177
E_{LUMO} (eV)	-1.932	-1,415	-1,333	-1.143	-1.850	-1.361	-1.252	-1.170
E_{gap} (eV)	4.381	4.735	4.762	**4.871**	4.490	4.898	4.952	**5.007**
IP (eV)	6.313	6.150	6.095	6.014	6.340	6.259	6.204	6.177
EA (eV)	1.932	1.415	1.333	1.143	1.850	1.361	1.252	1.170
χ (eV)	4.123	3.783	3,714	3.579	4.095	3.810	3.728	3.674
η (eV)	2.191	2.368	2.381	**2.436**	2.245	2.449	2.476	**2.503**
μ (eV)	-4.123	-3.783	-3.714	-3.579	-4.095	-3.810	-3.728	-3.674
S **(eV^{-1})**	0.456	0.422	0.420	0.411	0.445	0.408	0.404	0.400
ω **(eV)**	3.879	3.022	2.897	2.629	3.735	2.964	2.807	2.696
Dipole moment (Debye)	4.929	7.433	2.263	**10.541**	6.979	8.262	2.148	**8.443**

Tableau V.4 : indices de réactivité globale des **bis-ReL0, bis-ReL1, bis-ReL2** et **bis-ReL3** obtenus en utilisant la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***bis-ReL*** $_0$	***bis-ReL*** $_1$	***bis-ReL*** $_2$	***bis-ReL*** $_3$	***bis-ReL*** $_0$	***bis-ReL*** $_1$	***bis-ReL*** $_2$	***bis-ReL*** $_3$
E_{HOMO} **(eV)**	-5.823	-5.388	-5.388	-5.333	-6.286	-6.231	-6.122	-6.095
E_{LUMO} **(eV)**	-2.558	-2.204	-2.204	-2.150	-2.231	-2.150	-2.122	-2.095
E_{gap} **(eV)**	**3.265**	3.184	3.184	3.183	4.055	**4.081**	4.000	4.000
IP (eV)	5.823	5.388	5.388	5.333	6.286	6.231	6.122	6.095
EA (eV)	2.558	2.204	2.204	2.150	2.231	2.150	2.122	2.095
χ **(eV)**	4.191	3.796	3.796	3.742	4.259	4.191	4.122	4.095
η **(eV)**	**1.633**	1.592	1.592	1.592	2.028	**2.041**	2.000	2.000
μ **(eV)**	-4.191	-3.796	-3.796	-3.742	-4.259	-4.191	-4.122	-4.095
S **(eV^{-1})**	0.612	0.628	0.628	0.628	0.493	0.490	0.500	0.500
ω **(eV)**	5.378	4.526	4.526	4.398	4.472	4.303	4.248	4.192
Dipole moment (Debye)	11.297	6.339	**13.225**	7.653	19.068	15.619	**21.683**	12.428

Les résultats des tableaux **V.1 à 4** montrent que le gap moléculaire HOMO-LUMO des ligands libres (L0-L3 et bis-L0-bis-L3) est supérieur a celui de leurs complexes correspondants (ReL0-ReL3 et bis-ReL0-bis-ReL3), à la fois en phase gazeuse et dans le solvant méthanol. Ce grand écart moléculaire HOMO-LUMO indique que ces ligands sont plus stables que leurs complexes correspondants (donc plus réactifs).

D'autre part, en comparant les écarts énergétiques HOMO et LUMO de L0-L3 avec bis-L0-bis-L3 et ReL0-ReL3 avec bis-ReL0-bis-ReL3 respectivement, en phase gazeuse et dans le solvant méthanol, nous pouvons noter que les ligands bivalents (bis-L0-bis-L3) ont un écart énergétique plus faible que leurs ligands monovalents (L0-L3), et que les complexes bivalents (bis-ReL0-bis-ReL3) ont un écart énergétique plus faible que leurs complexes monovalents (ReL0-ReL3), ce qui indique qu'ils se lient plus efficacement aux récepteurs.

En outre, la présence d’un groupe méthylène ($-CH_2-$) n= 1, 2 ou 3 entre le groupe benzènesulfonamide et le cycle triazole a un effet considérable sur l'écart d'énergie HOMO-LUMO. Plus précisément, un bras espaceur plus long $-(CH_2)_n-$ est souvent associé à un écart énergétique plus important (sauf dans les complexes bivalents). De plus, nous notons que les écarts HOMO-LUMO dans le solvant méthanol sont plus élevés que les valeurs estimées obtenues en phase gazeuse en raison de

l'influence de la polarité du solvant sur les écarts d'énergie des orbitales moléculaires. Par conséquent, lorsque la polarité du solvant augmente, l'ordre de stabilité augmente.

En outre, la dureté et la douceur chimiques d'une molécule sont également de bons indicateurs de la réactivité et de la stabilité chimiques. La dureté globale (η) est une mesure de la résistance d'un système électronique au transfert de charges, tandis que la douceur globale (S) définit la capacité d'une molécule à accepter des électrons[7]. En règle générale, des valeurs élevées de dureté chimique indiquent souvent des composés stables et peu réactifs, tandis que des valeurs élevées de douceur indiquent généralement des composés moins stables et donc plus réactifs. En général, des valeurs élevées de dureté chimique impliquent des composés stables et peu réactifs, tandis que des valeurs élevées de douceur indiquent généralement des composés moins stables et donc plus réactifs.

D'après les résultats des tableaux **V.1-4**, les valeurs de dureté de L3, ReL3, bis-L3 et bis-ReL1 sont plus élevées que celles des autres molécules. Il est intéressant de noter que L3 et ReL3 ont une valeur de dureté plus élevée que le bis-L3 et le bis-ReL3, respectivement, ce qui implique que L3 et ReL3 sont plus résistants au transfert de charge et donc moins réactifs que le bis-L3 et le bis-ReL3 (donc plus réactifs).

Par ailleurs, un autre paramètre important de la distribution électronique est le moment dipolaire qui peut affecter la réactivité d'un inhibiteur. L'augmentation de μ a été liée à l'interaction dipôle-dipôle des inhibiteurs et de la surface du métal, ce qui entraîne une plus grande inhibition. Lorsque le moment dipolaire augmente, la polarité de la molécule augmente[8].

Dans notre situation, les ligands L3 (6.377 Debye) et bis-L3 (10.541 Debye), ainsi que les complexes ReL3 (12.103 Debye) et bis-ReL2 (13.225 Debye), montrent les plus grandes valeurs de moment dipolaire en phase gazeuse. De même, les ligands L3 (8,508 Debye) et bis-L3 (8,443 Debye), ainsi que les complexes ReL2 (17,721 Debye) et bis-ReL2 (21,683 Debye), présentent les valeurs de moment dipolaire les plus élevées dans le solvant méthanol. Par conséquent, l'augmentation du moment dipolaire a entraîné une augmentation de l'affinité de liaison dans les sites actifs des récepteurs (Les résultats prévus de l'affinité de liaison seront discutés dans la section de docking moléculaire qui suit).

A côté de cela, les formes des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour les ligands et leurs complexes de Re(I) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH sont représentées dans les figures **V.1-4**. Comme on peut le voir sur les figures **V.1-4**, pour les ligands, l'HOMO est largement concentré sur les doubles liaisons, tandis que la LUMO est principalement situé sur les liaisons simples. Ainsi, pour les complexes, l'HOMO est généralement situé autour de l'atome du

métal, tandis que le LUMO est généralement situé sur les liaisons simples des cycles pyridine et 1,2,3-triazole.

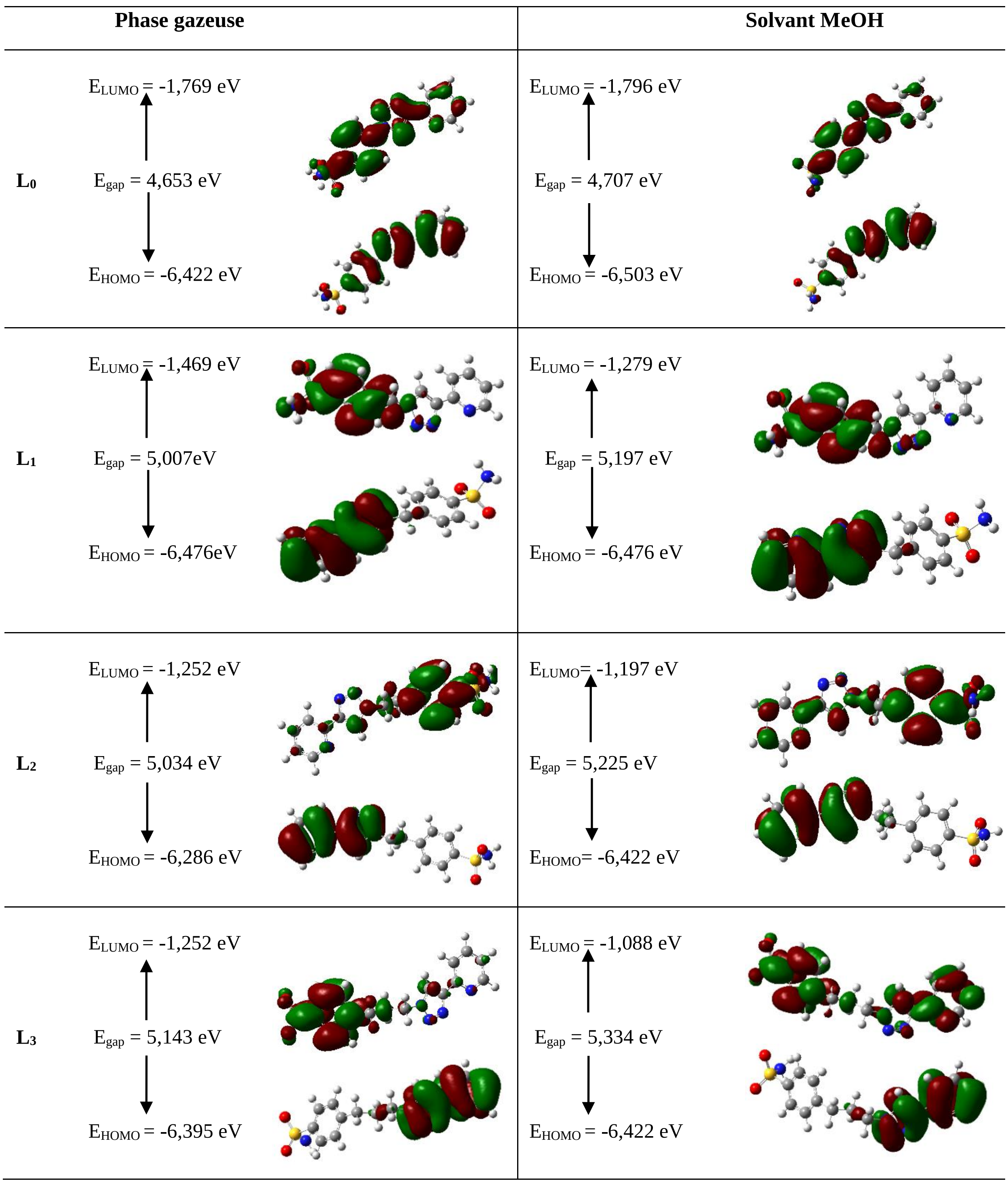


Figure V.1 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔEgap) des ligands **L0-L3** obtenues au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

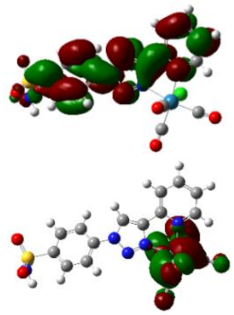
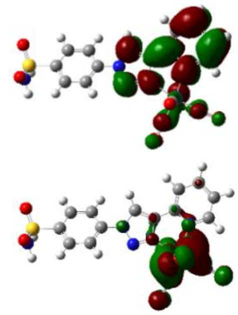
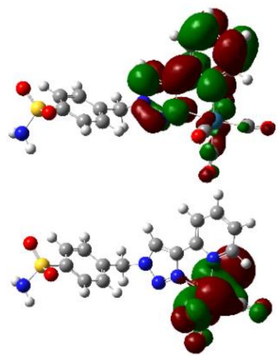
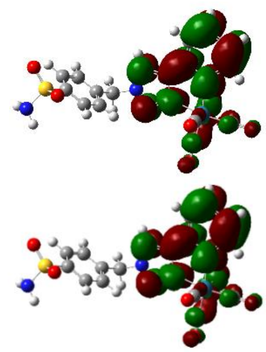
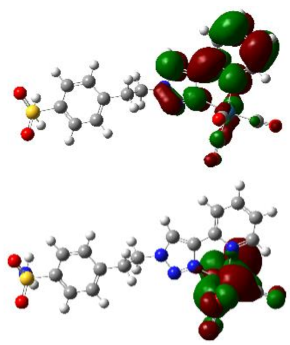
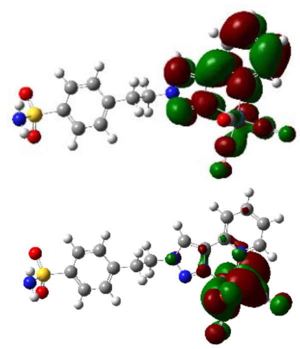
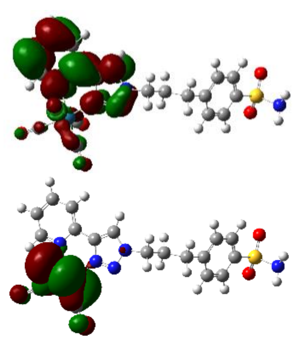
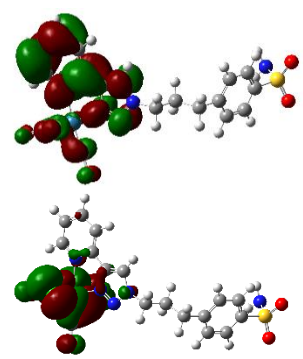
	Phase gazeuse		Solvant MeOH	
ReL₀	E_{LUMO} = -2,585 eV E_{gap} = 3,075 eV E_{HOMO} = -5,660 eV		E_{LUMO} = -2,150 eV E_{gap} = 4,081 eV E_{HOMO} = -6,231 eV	
ReL₁	E_{LUMO} = -2,340 eV E_{gap} = 3,211eV E_{HOMO} = -5,551eV		E_{LUMO} = -2,122 eV E_{gap} = 4,082 eV E_{HOMO} = -6,204 eV	
ReL₂	E_{LUMO} = -2,367 eV E_{gap} = 3,211 eV E_{HOMO} = -5,578 eV		E_{LUMO} = -2,095 eV E_{gap} = 4,082 eV E_{HOMO} = -6,177 eV	
ReL₃	E_{LUMO} = -2,286 eV E_{gap} = 3,211 eV E_{HOMO} = -5,497 eV		E_{LUMO} = -2,068 eV E_{gap} = 4,109 eV E_{HOMO} = -6,177 eV	

Figure V.2 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔEgap) des complexes **ReL0-ReL3** obtenues au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

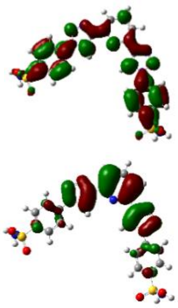
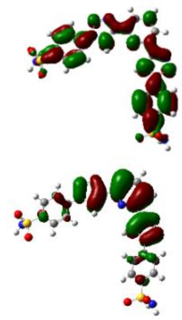
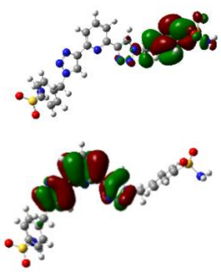
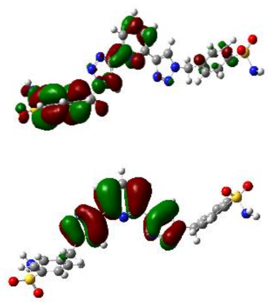
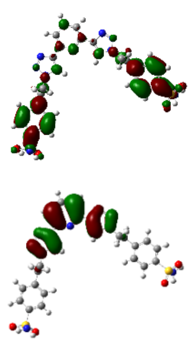
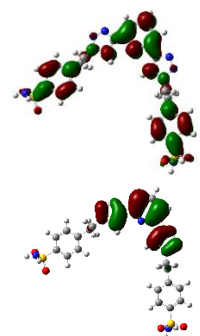
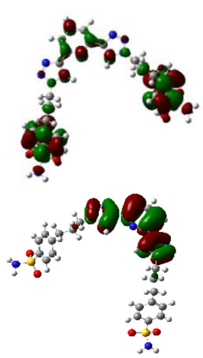
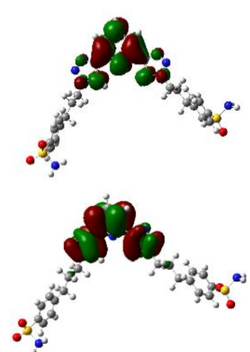
	Phase gazeuse		Solvant MeOH	
bis-L0	E_{LUMO} = -1,932 eV E_{gap} = 4,381 eV E_{HOMO} = -6,313 eV		E_{LUMO} = -1,850 eV E_{gap} = 4,490 eV E_{HOMO} = -6,340 eV	
bis-L1	E_{LUMO} = -1,415 eV E_{gap} = 4,735 eV E_{HOMO} =-6,150 eV		E_{LUMO} = -1,361 eV E_{gap} = 4,898 eV E_{HOMO} = -6,259 eV	
bis-L2	E_{LUMO} = -1,333 eV E_{gap} = 4,762 eV E_{HOMO} = -6,095 eV		E_{LUMO} = -1,252 eV E_{gap} = 4,952 eV E_{HOMO} = -6,204 eV	
bis-L3	E_{LUMO} = -1,143 eV E_{gap} = 4,871 eV E_{HOMO} = -6,014 eV		E_{LUMO} = -1,170 eV E_{gap} = 5,007 eV E_{HOMO} = -6,177 eV	

Figure VI.3 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔEgap) des ligands **bis-L0-bis-L3** obtenues au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

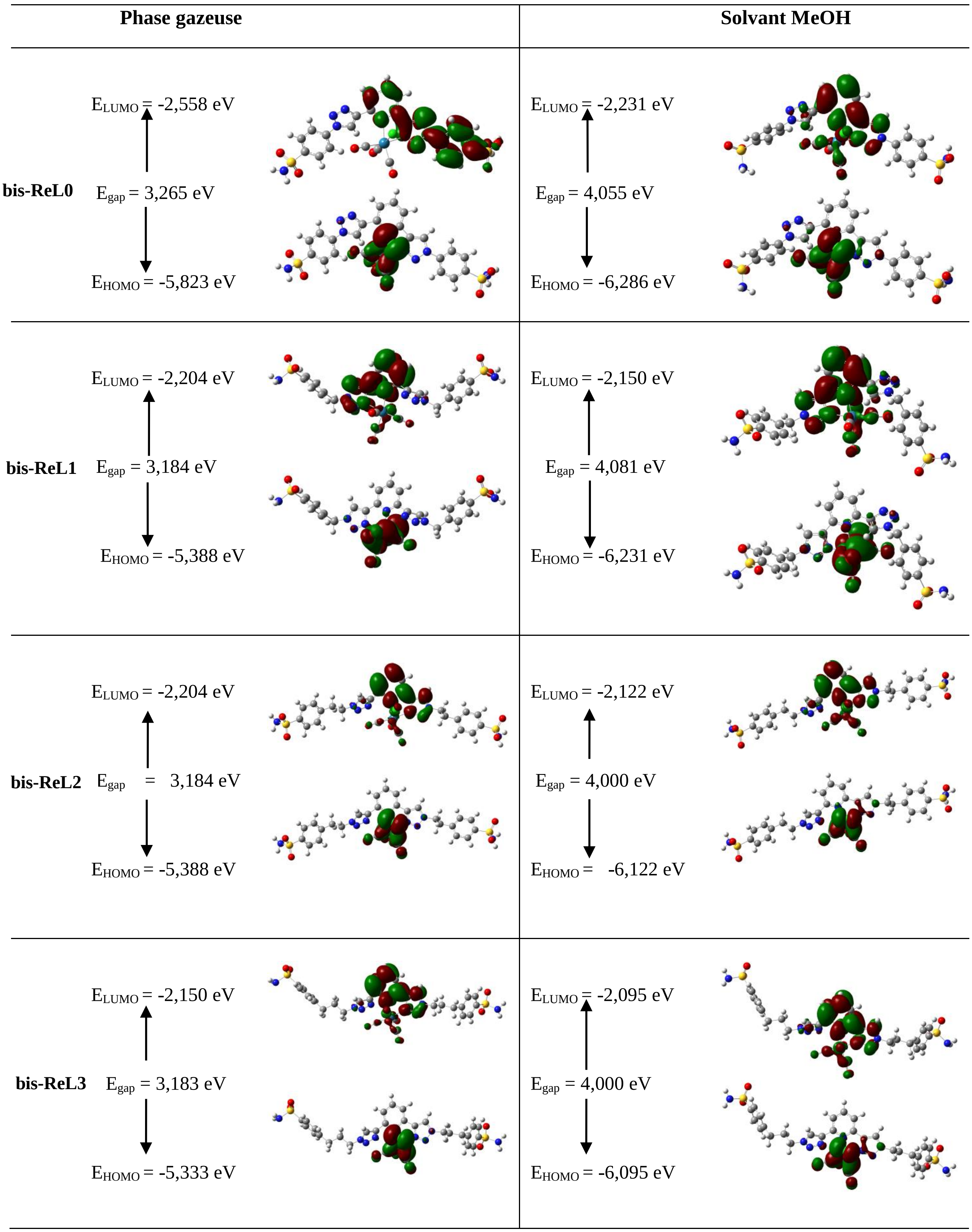


Figure VI.4 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'energie (ΔEgap) des complexes **bis-ReL0-bis-ReL3** obtenues au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Enfin, le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) doit être déterminé afin de valider la preuve de la réactivité des médicaments en tant qu'inhibiteurs. Le graphique MEP est largement utilisé comme un outil utile pour identifier les sites réactifs pour les attaques nucléophiles et électrophiles sur une molécule, pour étudier les interactions de liaison hydrogéne ainsi que les processus de reconnaissance biologique[5].

Les graphiques MEP des ligands et de leurs complexes de rhénium correspondants ont été déterminés par la DFT en utilisant les géométries optimisées avec la même méthode et les mêmes bases. Dans les graphes MEP rassemblés dans les figures **V.5 et V.6**, la couleur rouge indique la zone négative maximale comme emplacement favorable pour l'attaque électrophile, tandis que la couleur bleue implique la zone positive maximale comme emplacement favorable pour l'attaque nucléophile. La couleur verte représente un potentiel électrostatique nul.

L'importance du MEP réside dans le fait qu'il montre simultanément la taille et la forme de la molécule ainsi que les régions potentielles électrostatiques positives, négatives et neutres en termes de gradation des couleurs. D'après les graphiques MEP des ligands et des complexes, les régions de potentiel électrostatique négatif sont principalement situées sur les atomes d'azote des cycles pyridine et 1,2,3-triazoles et se trouvent également autour des groupes sulfonamides (-SO_2N-), des atomes d'oxygène des groupes carbonyles (CO) et des atomes de chlore, tous étant électronégatifs par nature. En revanche, les régions positives sont concentrées sur le noyau de rhénium et les atomes d'hydrogènes.

Ces résultats peuvent être utilisés pour prédire les sites possibles d'attaques électrophiles, ce qui peut expliquer les résultats de docking mentionnés ci-dessous en ce qui concerne la liaison de chaque molécule aux résidus du site actif de la protéine étudiée.

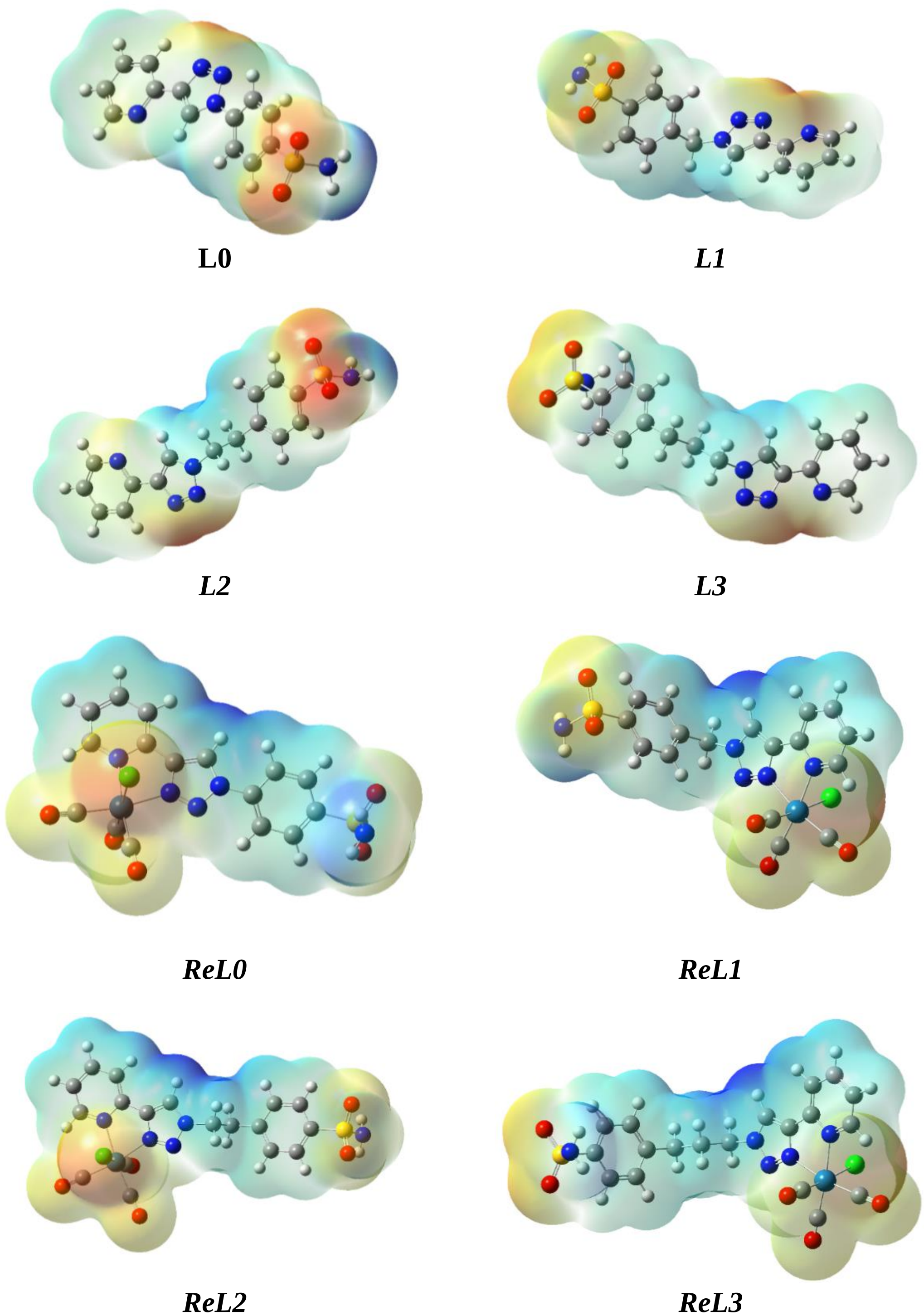
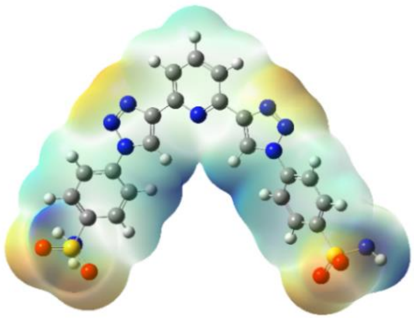
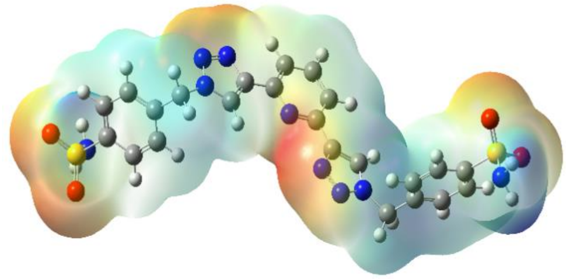


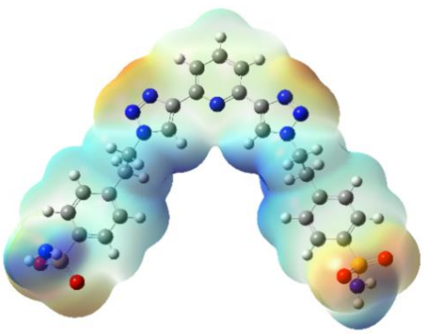
Figure V.5 : Cartes du potentiel électrostatique moléculaire (PEM) pour **L0-L3** et **ReL0-ReL3**. Les régions négatives sont représentées par des couleurs rouge, orange et jaune, tandis que les régions positives sont illustrées par des couleurs verte et bleue.



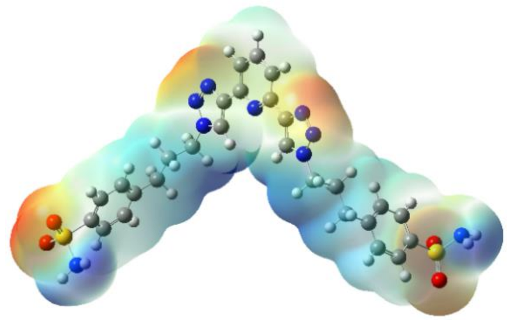
bis-L0



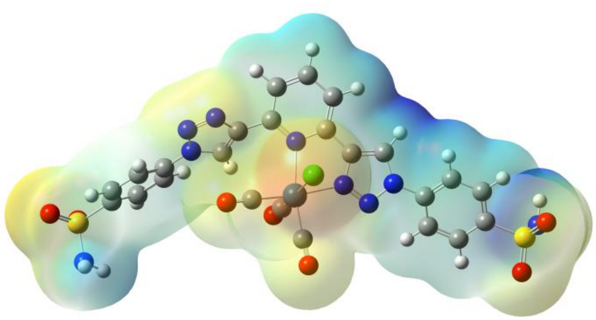
bis-L1



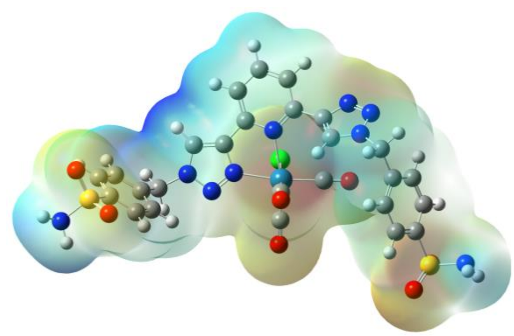
bis-L2



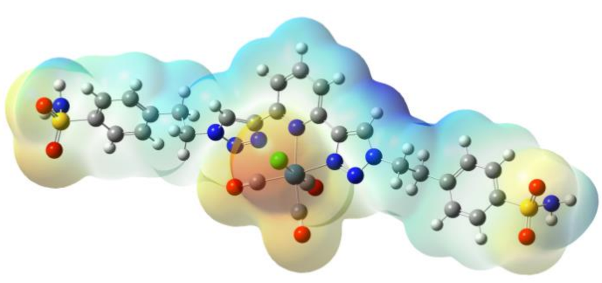
bis-L3



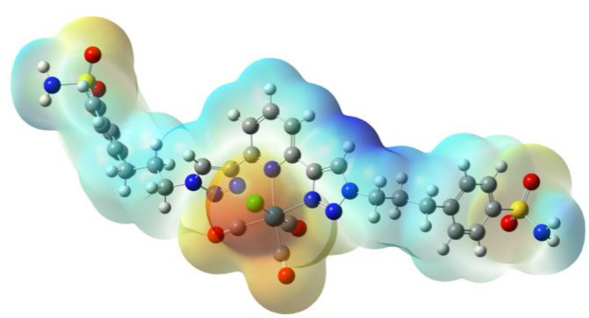
bis-ReL0



bis-ReL1



bis-ReL2



bis-ReL3

Figure V.6 : Cartes du potentiel électrostatique moléculaire (PEM) pour **bis-L0-bis-L3** et **bis-ReL0-bis-ReL3**. Les régions négatives sont représentées par des couleurs rouge, orange et jaune, tandis que les régions positives sont illustrées par des couleurs verte et bleue.

V.1.2. Docking moléculaire

Nous avons appliqué l'approche du docking moléculaire à une variété de composés chimiques pour examiner le mode d'inhibition de nouveaux dérivés mono- et bivalents de benzènesulfonamides contre l'ACH IX et l'ACH XII, ainsi que pour donner un sens aux données structurales clés concernant leurs modes de liaison et leurs interactions de liaison. Les simulations de docking ont été réalisées à l'aide de deux programmes de docking (Molegro Virtual Docker (MVD) et AutoDock 4.2.6) entre seize (16) séries de complexes de rhénium(I) tricarbonylés contenant des ligands mono- et bivalents de benzènesulfonamides et les sites actifs des récepteurs 6QN2 et 1JD0**.** Les résultats obtenus ont été examinés et analysés individuellement.

V.1.2.1. Validation de la méthode du logiciel

Le ligand co-cristallisé a été récupéré et redocké dans le site actif pour évaluer la précision du docking moléculaire. Dans chaque complexe, l'écart quadratique moyen (RMSD) entre la structure arrimée et la conformation originale de l'inhibiteur a été déterminé[9].

Quatorze (14) structures cristallines des protéines de l'ACH IX [PDBID : 6QN2, 3AIA, 5FL4, 5FL5, 5FL6, 6QN5, 6TL6] et l'ACH XII [PDBID : 1JD0, 4KP5, 4WW8, 5LLP, 6G7A, 6R6Y, 6R71] extraites de la banque de données des protéines ont été utilisées pour valider la méthode du logiciel en utilisant les programmes MVD et AutoDock 4.2.6.

Les résultats du re-docking des cibles de l'ACH IX et de l'ACH XII avec leurs ligands de référence sont présentés dans le tableau **V.5.** Ils révèlent que les valeurs de RMSD obtenues à partir du processus de re-docking sont inférieures à 2 Å pour toutes les protéines, ce qui suggère que les paramètres de simulation de docking sont efficaces pour recréer les structures cristallines aux rayons X.

Tableau V.5: Valeurs RMSD (Å) obtenues lors du test de validation du re-docking réalisé à l'aide des programmes Molegro Virtual Docker (MVD) et AutoDock 4.2.6.

				Molegro Virtual Docker RMSD (Å)	AutoDock4.2 RMSD (Å)
	Complexe PDB ID	**Ligand ID**	**Resolution (Å)**	**Plants score / MolDock Optimiser**	**Lamarkian Genetic Algorithm**
ACH IX	**6QN2**	J92	1.95	1.054	1.08
	3IAI	AZM	2.20	0.469	1.75
	5FL4	9FK	1.82	0.824	1.25
	5FL5	82E	2.05	1.893	1.39
	5FL6	Y0R	1.95	1.522	0.82
	6QN5	J8N	1.96	1.886	1.42
	6TL6	MUE	2.15	0.465	1.33
ACH XII	**1JD0**	AZM	1.50	0.475	1.68
	4KP5	E1F	1.45	1.306	1.23
	4WW8	VD9	1.42	1.011	1.04
	5LLP	6Z9	1.48	1.653	1.14
	6G7A	EOQ	1.42	0.695	1.01
	6R6Y	EA3	1.38	1.089	1.18
	6R71	JTW	2.00	1.322	1.04

V.1.2.2. Résultats de Molegro

Chacun des seize composés a montré de bonnes affinités de docking (Plants scores) avec les cibles, avec des affinités de docking pour l'enzyme 6QN2 allant de -67.087 à -90.230 kcal/mol et des affinités de docking pour l'enzyme 1JD0 allant de -64.107 à -76.019 kcal/mol, respectivement. Les énergies d'interaction Plants score, Rerank Score, hydrogen bond score, le nombre de liaisons hydrogène et les interactions de liaison hydrogène de tous les 16 composés sont présentés dans les tableaux **V.6 et V.7.** L'évaluation des résultats d'amarrage ($E_{\text{Plants scores}}$) de l'ensemble des 16 composés à l'intérieur des structures cristallines de l'AC IX et de l'AC XII est illustrée dans les figures **V.7 et V.8.**

Selon ces résultats, les ligands monovalents et bivalents ont été comparés entre eux, ainsi que les complexes monovalents et bivalents, et les ligands des deux types ont été comparés avec leurs complexes monovalents et bivalents respectifs.

En comparant les énergies de liaison entre les ligands monovalents et bivalents, ainsi que les énergies de liaison entre les complexes monovalents et bivalents avec les protéines cibles, il a été démontré que les ligands bivalents **bis-L0** et **bis-L2** avaient une affinité plus forte pour le récepteur 6QN2 que leurs ligands monovalents correspondants **L0** et **L2**, tandis que les ligands monovalents **L1** et **L3** avaient une affinité plus élevée pour le récepteur 6QN2 que leurs ligands bivalents correspondants **bis-L1** et **bis-L3**. Les ligands bivalents **bis-L0** et **bis-L1** se lient au récepteur 1JD0 avec une plus grande affinité que leurs ligands monovalents **L0** et **L1**. D'autre part, les ligands monovalents **L2** et **L3** présentent une affinité plus élevée que leurs ligands bivalents **bis-L2** et **bis-L3**.

Les complexes bivalents **bis-ReL0** et **bis-ReL1** présentent une affinité plus élevée pour les récepteurs 6QN2 et 1JD0 que leurs homologues monovalents **ReL0** et **ReL1**, tandis que les complexes monovalents **ReL2** et **ReL3** ont une affinité plus élevée pour les récepteurs 6QN2 et 1JD0 que les complexes bivalents **bis-ReL2** et **bis-ReL3**. En outre, les ligands monovalents et bivalents ont une meilleure affinité pour les récepteurs 6QN2 et 1JD0 que leurs homologues rhenium(I) tricarbonylés.

Cependant, la longueur des linkers -$(CH_2)_n$-, avec n=1, 2 ou 3, entre la fraction benzènesulfonamide et l'unité chélate, a montré un effet sur l'affinité de liaison des ligands monovalents et des complexes pour se lier aux récepteurs 6QN2 et 1JD0 (**Figures V.7 et V.8**). En particulier, l'affinité a été considérablement améliorée par l'allongement du linker[10]. Pour les ligands et complexes bivalents (**Figures V.7 et V.8**), aucune relation n'a été observée entre l'augmentation du nombre d'atomes de carbone dans le groupe alkyle et l'augmentation de l'affinité de liaison.

Les inhibiteurs les plus efficaces contre l'ACH IX et l'ACH XII associés aux tumeurs sont le **bis-L2** et le **bis-L1**, qui ont un long linker -$(CH_2)_n$- , avec n = 1 ou 2. Il est donc possible de supposer que la longue chaîne alkyle en tant que linker permet à la molécule d'avoir des conformations multiples et une capacité de mouvement intramoléculaire[11].

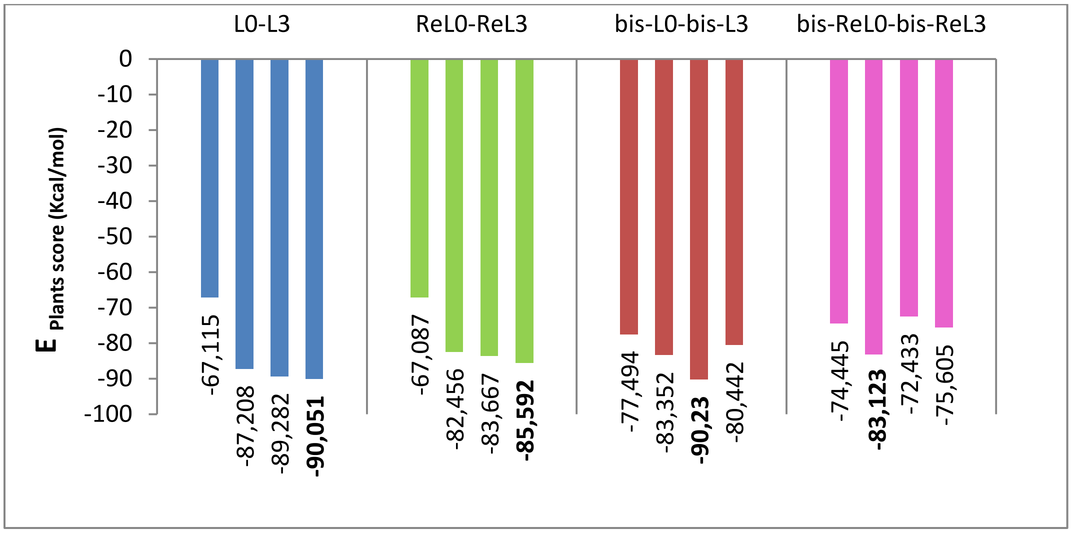


Figure V.7 : Évaluation des énergies d'interaction Plants score ($E_{Plants\ scores}$) des ligands et de leurs complexes de rhénium(I) tricarbonylés sur la structure cristalline de l'ACH IX (PDB ID :6QN2).

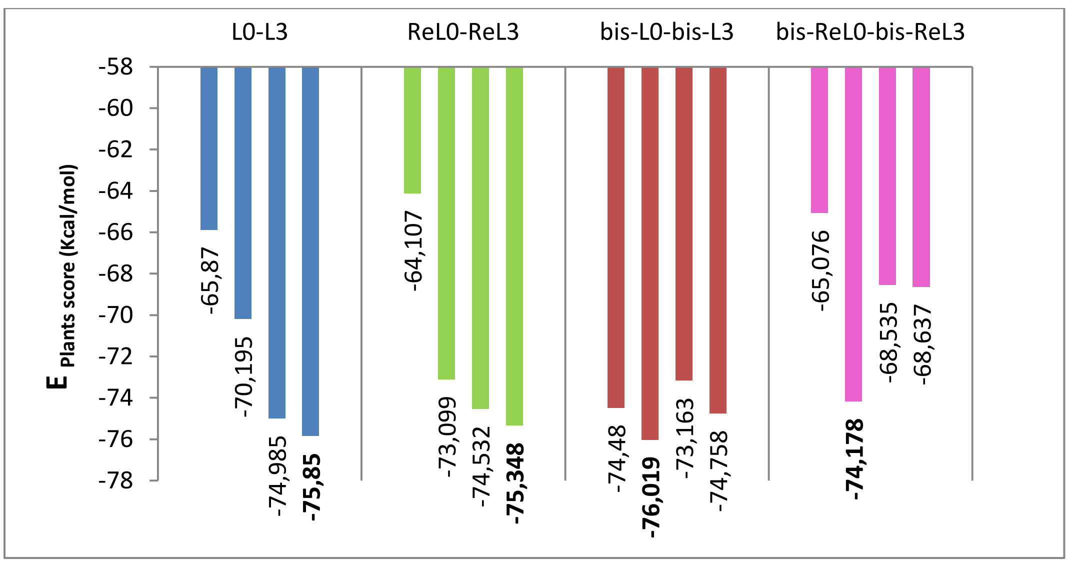


Figure V.8 : Évaluation des énergies d'interaction Plants score ($E_{Plants\ scores}$) des ligands et de leurs complexes de rhénium(I) tricarbonylés sur la structure cristalline de l'ACH XII (PDB ID :1JD0).

En général, les 16 composés ont formé une liaison de coordination avec l'ion métallique Zn^{2+}, similaire aux ligands co-cristallisés des enzymes de l’ACH IX (**Figures V.9A et V.10A**) et l’ACH XII (**Figures V.11A et V.12A**). Tous les composés monovalents et bivalents ont montré une préférence significative pour le récepteur 6QN2 par rapport au récepteur 1JD0. Le composé **bis-L2** (-90,230 Kcal/mol) a le score de Plants (Plants score) le plus bas pour l'enzyme 6QN2, tandis que le composé **bis-L1** (-76,019 Kcal/mol) a le score de Plants (Plants score) le plus bas pour l'enzyme 1JD0. Les 16 composés ont été classés selon leur niveau d'affinité pour les ACH IX et XII dans l'ordre suivant :

L3> L2>L1>L0
ReL3>ReL2>ReL1>ReL0
bis-L2> bis-L1> bis-L3> bis-L0
bis-ReL1> bis-ReL3> bis-ReL0> bis-ReL2
} **Selon l'enzyme 6QN2**

L3> L2>L1>L0
ReL3>ReL2>ReL1>ReL0
bis-L1> bis-L3> bis-L0> bis-L2
bis-ReL1> bis-ReL3> bis-ReL2> bis-ReL0
} **Selon l'enzyme 1JD0**

Selon l'isoforme IX de l'ACH, **L3** (-90,051 Kcal/mol) a la plus grande affinité de liaison pour les ligands monovalents. De même, **ReL3** (-85,592 Kcal/mol) présente l'affinité de liaison la plus élevée pour les complexes métalliques monovalents. Parmi les composés bivalents, le ligand bivalent **bis-L2** (-90,230 Kcal/mol) et le complexe bivalent **bis-ReL1** (-83,123 Kcal/mol) ont respectivement l'affinité de liaison la plus élevée.

Le composé **L3**, qui a une énergie de liaison hydrogène (H) de -11,004 kcal/mol, crée sept interactions principales de liaison H, dans lesquelles les trois atomes d'azote de l'anneau triazole forment trois liaisons hydrogène avec Gln92 à des distances de 2,69, 2,98 et 3. 49 Å, l'atome d'azote du groupe sulfonamide forme une liaison hydrogène avec His94 à une distance de 3,32 Å, et l'oxygène du sulfonamide forme deux liaisons hydrogène avec Thr199 (2,61 et 3,15 Å) et une liaison hydrogène avec His119 (2,97 Å). En outre, les atomes d'azote et d'oxygène du groupe sulfonamide forment une liaison de coordination bidentate avec l'ion zinc (distance Zn-N 2,46 Å et distance Zn-O 2,78 Å). Les poses de liaison 3D et 2D du composé L3 dans le site actif de la cible sont représentées dans les **Figures V.9B et V.10B**, respectivement, à l'aide de Molegro Virtual Docker et de LigPlot+.

Le composé **ReL3** se lie au site actif de l'ACH IX par six interactions de liaison hydrogène et possède une énergie de liaison H de -7,699 kcal/mol. Avec l'atome d'oxygène dans le groupe -SO_2, il forme deux liaisons hydrogène avec Thr199 à des distances de 2,64 et 3,10 Å et une liaison hydrogène avec His119 à 3,10 Å. En outre, l'atome d'azote dans le groupe-NH_2 forme une liaison hydrogène avec Thr199 à une distance de 3,03 Å et interagit avec deux autres acides aminés (His94 et His96) à des distances de liaison de 3,13 et 3,54 Å, respectivement. Il forme également une liaison de coordination avec l'ion métallique Zinc^{2+} à une distance de 2,05 Å (**Figures V.9C et V.10C**).

Le composé **bis-L2** est le meilleur des composés testés, présentant le plus grand score de Plants (-90,230 Kcal/mol) et l'énergie de liaison H la plus élevée de -18,298 Kcal/mol en raison de ses treize

(13) interactions de liaison hydrogène avec la protéine. Les atomes d'azote du cycle triazole génèrent six liaisons hydrogène, deux avec Trp5 à une distance de 2,59 et 2,77 Å, une avec Gln67 à une distance de 3,03 Å, et trois avec Gln92 à une distance de 1,98, 2,69 et 3,15 Å. L'atome d'azote du groupe sulfonamide interagit avec les résidus d'acide aminé Ser20 (2,82Å), His94 (3,11Å), His96 (3,51Å), et Thr199 (3,04Å) via quatre interactions de liaison hydrogène. L'atome d'oxygène du groupe sulfonamide forme également trois liaisons hydrogène avec Thr199 (2 liaisons à une distance de 2,68 et 2,97Å), et avec His119 à une distance de 2,93Å. En outre, une interaction de liaison de coordination a été formée entre l'ion zinc et l'atome N du groupe NH_2 à une distance de 2,07Å (**Figures. V.9D et V.10D**).

Le complexe **bis-ReL1** génère dix interactions majeures de liaisons H avec une énergie de liaison H de -12,092 Kcal/mol. Il forme deux liaisons hydrogène avec Gln67 (2,68 Å) via l'atome O du groupe carbonyle et avec Trp5 (3,42 Å) via l'atome N du cycle triazole. Cinq liaisons hydrogène sont établies avec Arg60 (2 liaisons à une distance de 2,75 et 2,97 Å), His119 (3,05 Å) et Thr199 (2 liaisons à une distance de 2,60 et 3,10 Å) par l'intermédiaire de l'atome O du groupe sulfonamide. Ensuite, l'atome N du groupe sulfonamide forme trois liaisons hydrogène avec His94 (3,10 Å), His96 (3,56 Å) et Thr199 (3,09 Å). De plus, un complexe métallique est formé par l'ion Zn(II), His94, His96 et His119 ainsi que le groupe SO_2NH_2 du **bis-ReL1** (**Figures. V.9E et V.10E**).

Dans le cas de l'isoforme XII de l'ACH, **L3** (-75,850 kcal/mol) présente la plus grande affinité de liaison pour les ligands monovalents, tandis que **ReL3** (-75,348 kcal/mol) présente la meilleure affinité de liaison pour les complexes métalliques monovalents. Pour les composés bivalents, le **bis-L1** (-76,019 Kcal/mol) et le **bis-ReL1** (-74,178 Kcal/mol) ont l'affinité de liaison la plus élevée pour les ligands et les complexes bivalents, respectivement.

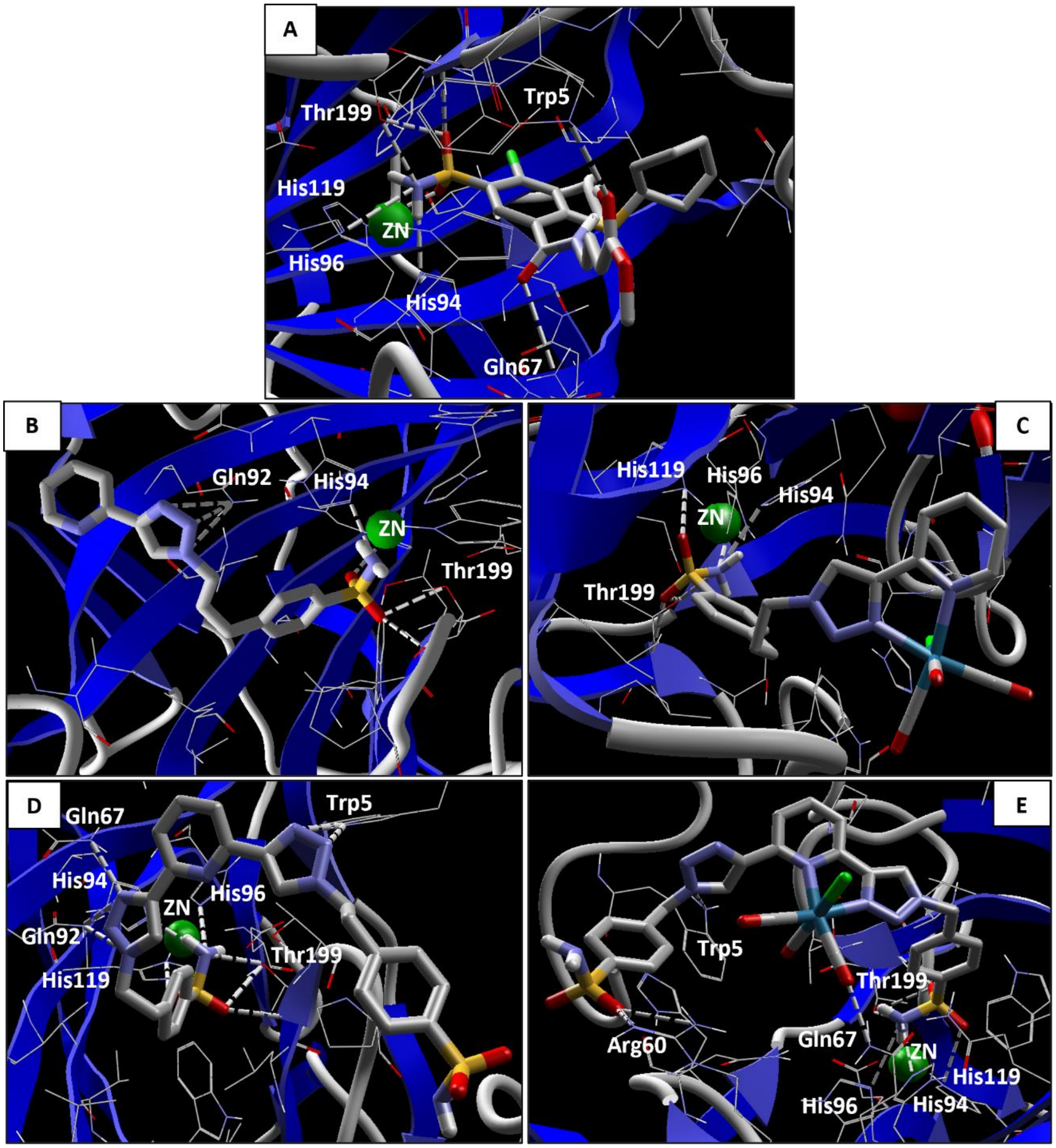
Le composé **L3** établit neuf interactions de liaison hydrogène avec six résidus d'acides aminés, avec une énergie de liaison H de -13,215 Kcal/mol. Il forme deux liaisons hydrogène avec Ser132 (2 liaisons à une distance de 3,08 et 3,12 Å) par l'intermédiaire de l'atome d'azote de la pyridine et deux liaisons hydrogène avec Gln92 (2 liaisons à une distance de 2,69 et 3,15 Å) par l'intermédiaire des atomes d'azote de l'anneau triazole. En outre, l'atome d'oxygène du groupe SO_2 forme deux liaisons hydrogène avec Thr200 (2,83 et 2,97 Å) et l'atome N du groupe NH_2 crée trois contacts par liaison hydrogène avec His94, His96 et Thr199 à des distances respectives de 3,00, 3,32 et 2,54 Å, et établit une liaison de coordination avec l'ion métallique Zn^{2+} à une distance de 2,16 Å (**Figures V.11B et V.12B**).

En revanche, le complexe **ReL3**, qui possède une énergie de liaison H de -10,093 Kcal/mol, interagit avec le site actif de la protéine en formant deux liaisons hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupe carbonyle et les acides aminés Asn62 (3,10 Å) et Lys67 (3,30 Å). En outre, l'atome d'oxygène du groupe sulfonamide forme deux liaisons hydrogène avec Thr199 (2,61 et 3,03 Å) et une liaison hydrogène avec His119 (2,92 Å). L'atome d'azote du groupe sulfonamide établit trois liaisons hydrogène avec His94 (3,16 Å), His96 (3,11 Å) et Thr199 (2,80 Å). La liaison de coordination est formée entre le métal de zinc et l'atome d'azote du groupe sulfonamide à une distance de 1,68 Å (**Figures V.11C et V.12C**).

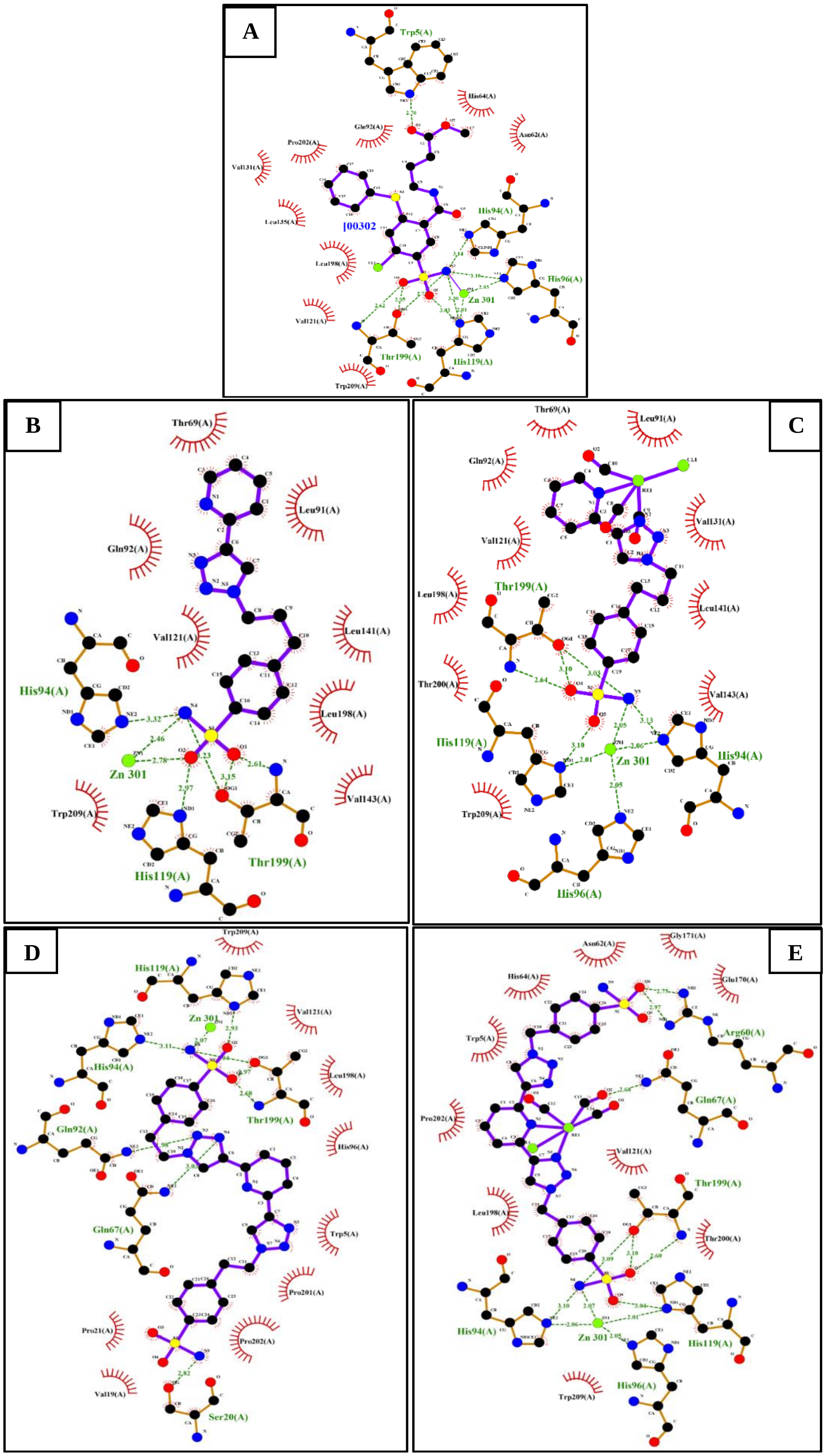
Le composé **bis-L1** a le score de Plants le plus élevé (-76,019 Kcal/mol) contre l'enzyme de l'ACH XII et a une énergie de liaison H de -5,495 Kcal/mol lorsqu'il est lié au site actif d'une protéine, ce qui entraîne la formation de quatre interactions significatives de liaison H avec divers résidus d'acides aminés. Il établit deux liaisons hydrogène entre l'atome O du groupe SO_2 et l'acide aminé Thr200 (2,73 et 2,79 Å), ainsi que deux liaisons hydrogène entre l'atome N du groupe NH_2 et deux acides aminés Thr199 (3,21 Å) et His96 (3,18 Å). Une liaison de coordination est également formée entre l'ion zinc et l'atome d'azote du groupe sulfonamide à une distance de 1,97 Å (**Figures V.11D et V.12D**).

Enfin, le complexe **bis-ReL1** forme onze interactions de liaison hydrogène avec la protéine, avec une énergie de liaison H de -14,304 kcal/mol, dans laquelle l'atome d'oxygène d'un groupe carbonyle forme deux liaisons hydrogène avec deux acides aminés différents, le Lys67 (2,74Å) et le Gln92 (2,60Å), tandis que l'oxygène sulfonamide crée six liaisons hydrogène avec les acides aminés Trp5 (3,07Å), Tyr20 (3. 10Å), Thr199 (2 liaisons à des distances de 2,73 et 3,24Å), et Thr200 (2 liaisons à des distances de 2,93 et 2,97Å), et les acides aminés His64, His94, et Th199 établissent tous des liaisons hydrogène avec l'atome d'azote du groupe sulfonamide à des longueurs de liaison de 3,14, 3,37, et 3,48Å, respectivement, qui est également connecté à l'ion Zinc à travers le groupe sulfonamide à une distance de 2,42Å (**Figures. V.11E et V.12E**). En plus des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes ont également été observées (**Figures. V.10A-E et V.12A-E**).

Par conséquent, plus la valeur absolue de l'énergie de liaison hydrogène et le nombre de liaisons hydrogène formées augmentent, plus la force de liaison entre un composé et une enzyme est forte[12].



FigureV.9 : Interactions 3D des composés sélectionnés avec des résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH IX (6QN2). (A) **Référence**, (B) **L3**, (C) **ReL3**, (D) **bis-L2**, (E) **bis-ReL1**.



FigureV.10 : Interactions 2D des composés sélectionnés avec des résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH IX (6QN2). (A) **Référence**, (B) **L3**, (C) **ReL3**, (D) **bis-L2**, (E) **bis-ReL1**.

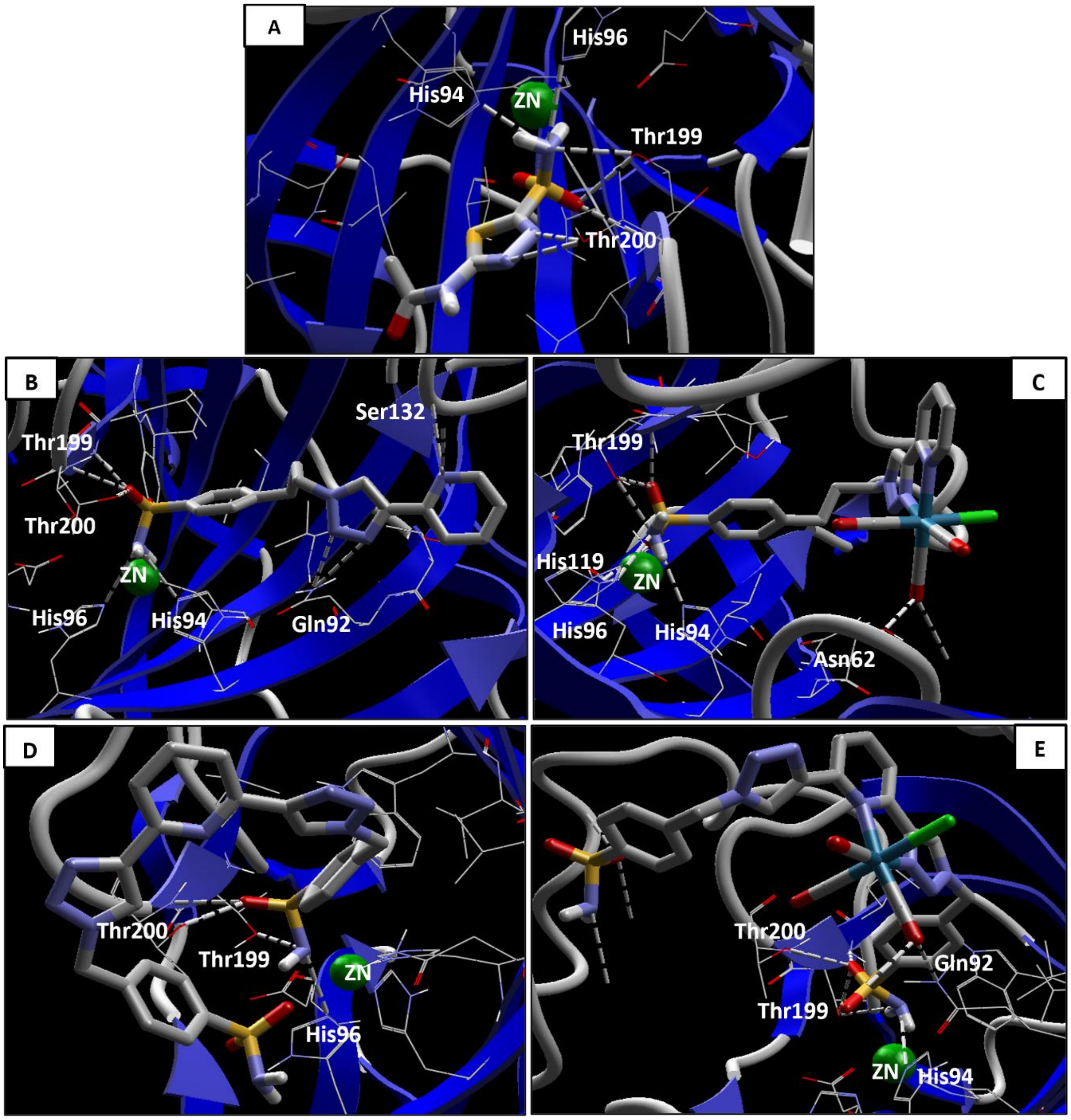


Figure V.11 : Interactions 3D des composés sélectionnés avec des résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH XII (1JD0). (A) **Référence**, (B) **L3**, (C) **ReL3**, (D) **bis-L1**, (E) **bis-ReL1**.

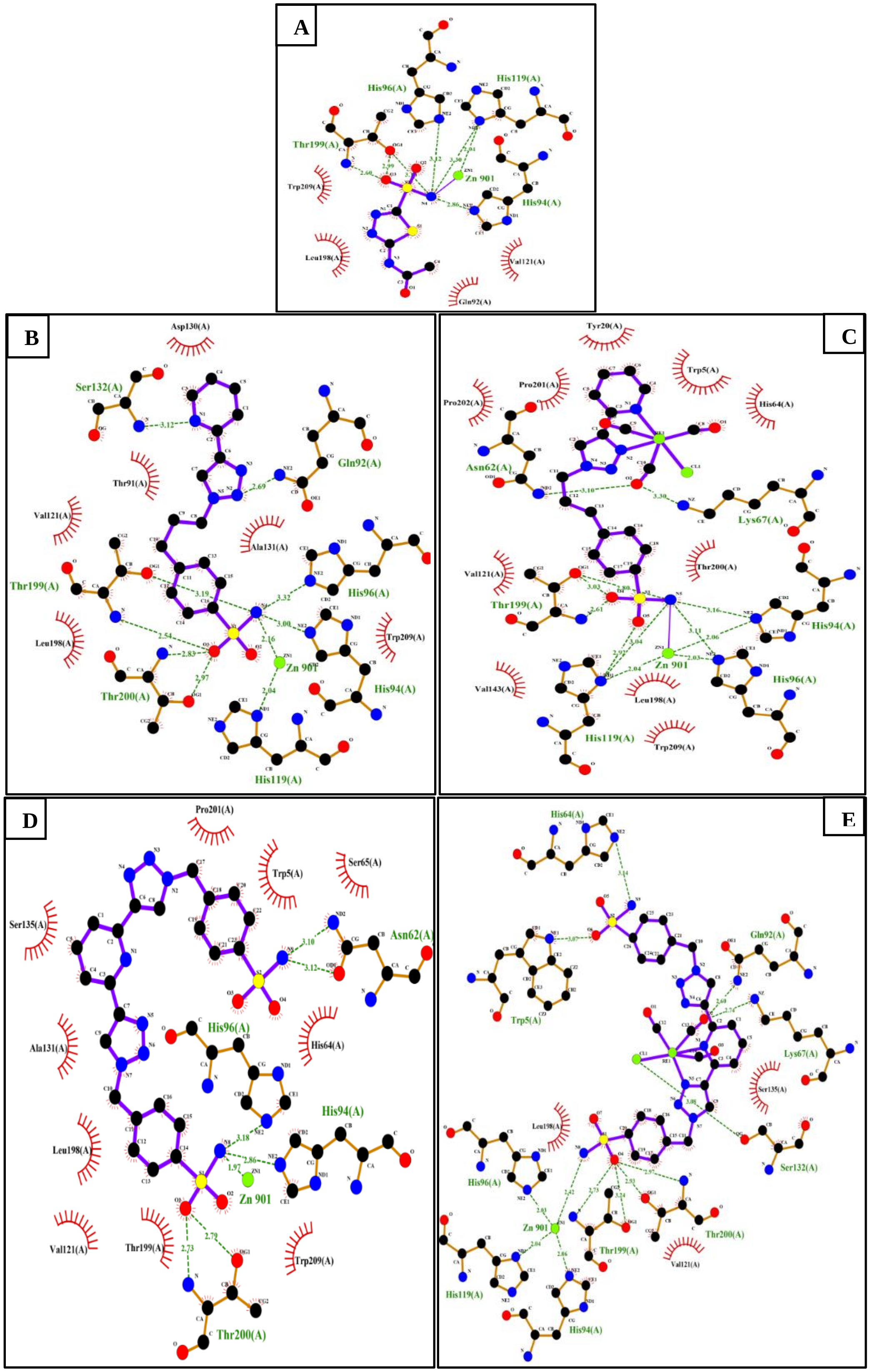


Figure V.12 : Interactions 2D des composés sélectionnés avec des résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH XII (1JD0). (A) **Référence**, (B) **L3**, (C) **ReL3**, (D) **bis-L1**, (E) **bis-ReL1**.

Tableau V.6 : Résultats du docking moléculaire générés par Molegro Virtual Docker (MVD) à l'aide de la fonction de score de Plants "Plants Score Function" et de l'algorithme MolDock Optimiser pour les ligands et leurs complexes de Re(I) dans le site actif de l'ACH IX (6QN2).

Compound	**hCA IX**					
	Plants Score *(kcal/mol)*	**Rerank Score (kcal/mol)**	**H-bond score (kcal/mol)**	**No. of H-bonds**	**H-bond interacting residues**	**Chelation of the Zn(II) ion**
L_0	-67,115	-64,257	-5,764	5	Gln92, His96, Thr199, Thr200	Yes
L_1	-87,208	-80,722	-9,580	6	Gln92, His94, His119, Thr199	Yes
L_2	-89,282	-86,973	-11,063	8	Gln92, His96, His119, Thr199	Yes
L_3	**-90,051**	**-88,315**	**-11,004**	**7**	**Gln92, His94, His119, Thr199**	**Yes**
ReL_0	-67,087	-66,993	-7,511	6	Gln92, His94, Thr199, Thr200	Yes
ReL_1	-82,456	-83,085	-4,687	4	His94, His119, Thr199	Yes
ReL_2	-83,667	-81,909	-5,354	4	His94, His119, Thr199	Yes
ReL_3	**-85,592**	**-85,546**	**-7,699**	**6**	**His94, His96, His119, Thr199**	**Yes**
bis-L_0	-77,494	-66,387	-11,466	8	Arg60, Asn62, Gln92, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_1	-83,352	-97,528	-8,345	7	Gln92, His94, His119, Thr199	Yes
bis-L_2	**-90,230**	**-113,232**	**-18,298**	**13**	**Trp5, Ser20, Gln67, Gln92, His94, His96, His119, Thr199**	**Yes**
bis-L_3	-80,442	-93,324	-5,827	7	Asn62, His94, His96, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_0	-74,445	-84,912	-8,242	7	Arg60, His94, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_1	**-83,123**	**-88,843**	**-12,092**	**10**	**Trp5, Arg60, Gln67, His94, His96, His119, Thr199**	**Yes**
bis-ReL_2	-72,433	-46,289	-13,399	11	Trp5, Val19, Ser20, Gln67, Gln92, His94, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_3	-75,605	-111,955	-12,171	9	Trp5, Gln67, Gln92, His94, His119, Thr199	Yes
J92-6QN2	-73,735	-95,008	-16,666	8	Trp5, Gln67, His94, His96, His119, Thr199	Yes

Tableau V.7 : Résultats du docking moléculaire générés par Molegro Virtual Docker (MVD) à l'aide de la fonction de score de Plants “Plants Score Function” et de l'algorithme MolDock Optimiser pour les ligands et leurs complexes de Re(I) dans le site actif de l'ACH XII (1JD0).

Compound	hCA XII					
	Plants Score (kcal/mol)	**Rerank Score (kcal/mol)**	**H-bond score (kcal/mol)**	**No. of H-bonds**	**H-bond interacting residues**	**Chelation of the Zn(II) ion**
L_0	-65,870	-66,542	-5,591	5	His96, Thr199, Thr200	Yes
L_1	-70,195	-64,982	-12,523	7	His94, His119, Ser135, Thr199, Thr200	Yes
L_2	-74,985	-73,281	-8,218	6	His96, Ser135, Thr199, Thr200	Yes
L_3	**-75,850**	**-73,619**	**-13,215**	**9**	**Gln92, His94, His96, Ser132, Thr199, Thr200**	**Yes**
ReL_0	-64,107	-77,014	-9,808	6	His94, His96, Ser135, Thr199	Yes
ReL_1	-73,099	-75,074	-9,474	8	Lys67, Gln92, His94, His96, Thr200	Yes
ReL_2	-74,532	-81,990	-10,850	7	Asn62, Gln92, His94, Thr199, Thr200	Yes
ReL_3	**-75,348**	**-90,045**	**-10,093**	**8**	**Asn62, Lys67, His94, His96, His119, Thr199**	**Yes**
bis-L_0	-74,480	-78,049	-14,534	10	Asn62, His94, His96, Ser132, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_1	**-76,019**	**-96,887**	**-5,495**	**4**	**His96, Thr199, Thr200**	**Yes**
bis-L_2	-73,163	-104,429	-14,022	8	Asn62, His94, His96, Ser135, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_3	-74,758	-50,965	-13,405	9	Trp5, Tyr20, His119, Ser132, Ser135, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_0	-65,076	-80,327	-8,810	8	Asn62, Lys67, Gln92, His94, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_1	**-74,178**	**-111,04**	**-14,304**	**11**	**Trp5, Tyr20, His64, Lys67, Gln92, His94, Thr199, Thr200**	**Yes**
bis-ReL_2	-68,535	-98,512	-10,362	6	Gln92, His119, Ser132, Thr199, Asn204	Yes
bis-ReL_3	-68,637	-33,057	-17,439	13	Lys67, Asn69, Gln92, His94, His96, Ser132, Glu173, Thr199, Thr200	Yes
AZM-1JD0	-58,826	-58,099	-10,503	7	His94, His96, Thr199, Thr200	Yes

V.1.2.3. Résultats d'AutoDock 4.2.6

Les tableaux **V.8 et V.9** montrent l'énergie libre de liaison, la constante d'inhibition (Ki), le nombre de liaisons H et les interactions de liaison hydrogène établies avec les cibles 6QN2 et 1JD0 pour chacun des seize composés. Les figures **V.13 et V.14** rassemblent l'évaluation des résultats de l'amarrage (affinités de liaison) des seize composés dans le site actif de l'ACH IX et de l'ACH XII, respectivement.

Sur la base de ces résultats, une augmentation considérable de l'affinité de liaison pour les ligands bivalents **bis-L0-bis-L3**, ainsi que leurs complexes correspondants **bis-ReL0-bis-ReL3**, a été observée par rapport à l'affinité de liaison des ligands monovalents et de leurs complexes correspondants dans la liaison aux protéines cibles. En outre, les récepteurs 6QN2 et 1JD0 présentent une affinité plus élevée pour les ligands monovalents et bivalents que leurs homologues des complexes de Re(I) tricarbonylés.

De plus, les récepteurs 6QN2 et 1JD0 présentent une affinité plus élevée pour les ligands monovalents et bivalents que leurs homologues du complexe de rhénium(I) tricarbonylés. En outre, il est possible de relier les énergies de liaison produites par le calcul d'amarrage au Ki en utilisant l'équation d'Arrhenius, qui est définie comme suit : plus l'énergie de liaison est faible, plus la valeur du Ki est faible, ce qui indique qu'il existe une relation étroite entre ces deux paramètres dans ce système (**Tableaux V.8 et V.9**).

Dans notre cas, aucune corrélation significative n'a été observée entre les valeurs Ki estimées et les valeurs Ki expérimentales[1] des composés synthétisés (ligands monovalents et leurs complexes de rhénium associés) pour l'un ou l'autre des récepteurs. Il est intéressant de noter que la longueur des linkers semble avoir un effet sur l'énergie de liaison des seize composés testés aux récepteurs 6QN2 et 1JD0 (**Figures V.13 et V.14**). Plus précisément, l'allongement de la longueur du linker a d'abord augmenté l'énergie de liaison, mais au fur et à mesure que le linker s'allongeait, l'énergie de liaison diminuait progressivement. Par conséquent, nous pensons que la longueur des linkers joue un rôle important dans la détermination de la capacité des molécules à se lier aux récepteurs, car une longueur de linker insuffisante empêche le pontage, tandis qu'une longue longueur de linker réduit le pontage en raison d'un volume de confinement plus important[13].

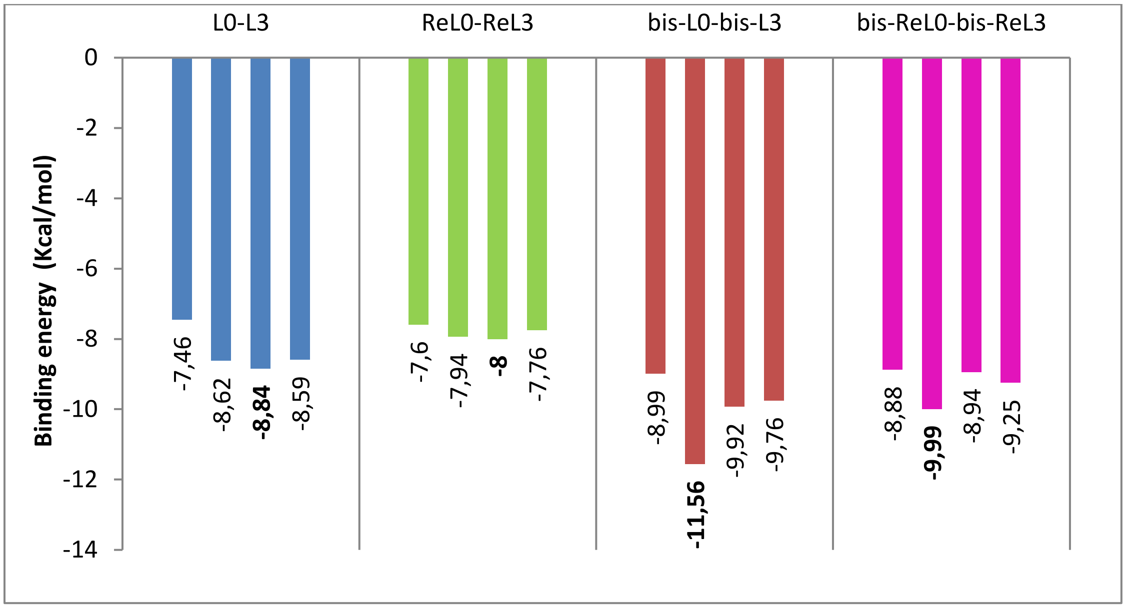


Figure V.13 : Évaluation des affinités de liaison des ligands et de leurs complexes de rhénium(I) tricarbonylés avec l'enzyme de l'ACH IX (PDB ID :6QN2).

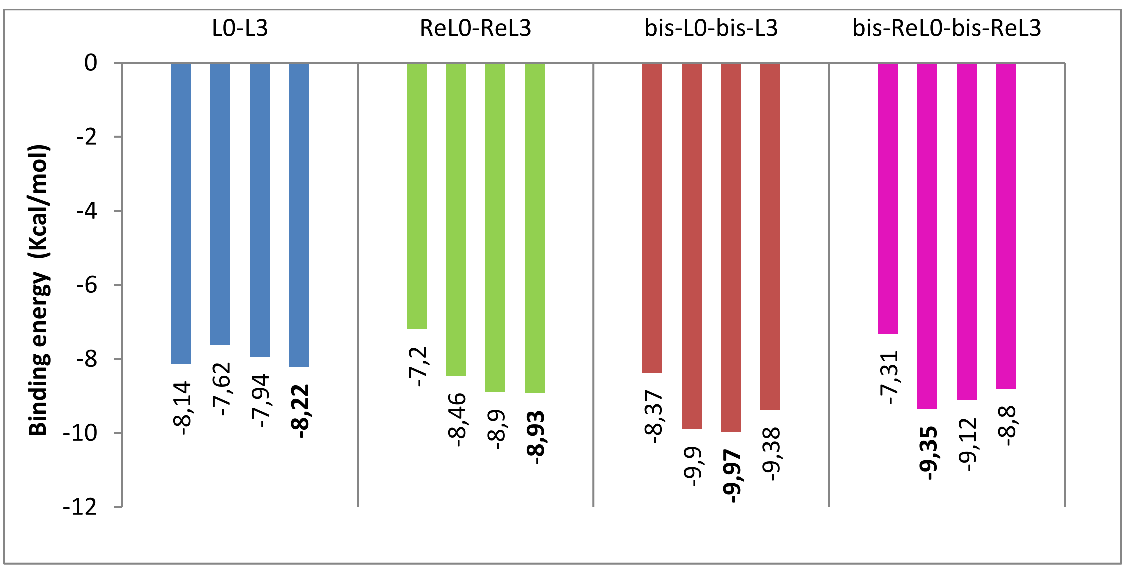


Figure V.14 : Évaluation des affinités de liaison des ligands et de leurs complexes de rhénium(I) tricarbonylés avec l'enzyme de l'ACH XII (PDB ID :1JD0).

En général, les 16 composés ont obtenu de bons résultats en termes d'énergie pour les deux protéines cibles. Comme mentionné précédemment, les composés monovalents et bivalents ont montré une grande sélectivité pour le récepteur 6QN2 par rapport au récepteur 1JD0 d'une manière comparable au calcul de Molegro. Notamment, par rapport aux analogues monovalents, la majorité des ligands

bivalents et leurs complexes correspondants ont présenté une gamme d'affinité de nM pour les récepteurs 6QN2 et 1JD0, ce qui indique que la présence de deux inhibiteurs (deux pharmacophores benzènesulfonamides) entraîne des interactions renforcées avec les enzymes cibles, augmentant ainsi la sélectivité et l'affinité des molécules par rapport aux inhibiteurs à site unique (un seul pharmacophore benzènesulfonamide). Une fois encore, cette amélioration de l'affinité des ligands bivalents par rapport à leurs homologues monovalents a été signalée dans plusieurs études antérieures sur les récepteurs de l'anhydrase carbonique[14–17].

Les énergies de docking pour les seize composés sont comprises entre -7,46 et -11,56 Kcal/mol pour l'enzyme 6QN2 et entre -7,31 et -9,97 Kcal/mol pour le récepteur 1JD0, respectivement. Les composés bis-L1 (-11,56 Kcal/mol) et bis-L2 (-9,97 Kcal/mol) ont montré l'énergie de docking la plus faible pour l'enzyme 6QN2 et pour le récepteur 1JD0, respectivement. Dans tous les composés arrimés, la fraction sulfonamide s'est avérée étroitement liée à l'ion zinc. Comme pour les ligands co-cristallisés des protéines de l'ACH IX (**Figures V. 15A et V.16A**) et de l'ACH XII (**Figures V.17A et V.18A**), l'atome d'oxygène de la fraction sulfonamide de tous les composés forme une liaison de coordination avec l'ion zinc présent dans le site actif de l'enzyme.

Concernant l'isoforme IX de l'ACH, l'ordre des affinités de liaison de tous les composés benzènesulfonamides monovalents et bivalents avec cette isoforme a été classé comme suit.

L2> L1>L3>L0
ReL2>ReL1>ReL3>ReL0
bis-L1> bis-L2> bis-L3> bis-L0
bis-ReL1> bis-ReL3> bis-ReL2> bis-ReL0
} **Selon l'enzyme 6QN2**

Parmi les ligands monovalents, **L2** a la plus forte affinité de liaison avec une énergie de liaison de -8,84 kcal/mol. Parmi les complexes métalliques monovalents, **ReL2** présente la plus haute affinité de liaison avec une énergie de liaison de -8,00 kcal/mol. **bis-L1** et **bis-ReL1** présentent respectivement les plus fortes affinités de liaison pour les ligands bivalents et les complexes métalliques correspondants, avec des énergies de liaison de -11,56 kcal/mol et -9,99 kcal/mol.

Les composés **L2** et **ReL2** interagissent de manière similaire avec le site actif de l'hCA IX par le biais de cinq liaisons hydrogène. Les deux atomes d'oxygène du groupe SO_2 forment trois liaisons hydrogène avec His94, His119 et Thr199 et les deux atomes d'hydrogène du groupe NH_2 forment deux liaisons hydrogène avec les résidus d'acide aminé Thr199 et Thr200. Les composés L2 et ReL2 forment

une liaison de coordination entre le S=O et le Zn^{2+} avec des longueurs de liaison de 1,90 et 2,12 Å, respectivement. Les interactions de liaison en 3D et 2D de L2 et ReL2 dans le site actif de l'enzyme de l'ACH IX sont visualisées à l'aide de Pymol et LigPlot^{+}, comme le montrent les figures **V.15B-16B et V.15C-16C**.

Le ligand **bis-L1** a l'énergie de liaison la plus faible (-11,56 Kcal/mol) et la capacité de former six liaisons hydrogène avec la protéine, ce qui en fait le meilleur candidat parmi les composés testés. Il forme quatre liaisons hydrogène avec les acides aminés Asn62, Gln67, His94 et Thr199 via les deux atomes d'oxygène du groupe sulfonamide et deux liaisons hydrogène avec Thr199 et Thr200 via deux atomes d'hydrogène du groupe NH_2. Il interagit avec l'ion zinc^{2+} par une liaison de coordination à une distance de 1,80 Å, comme le montrent les figures **V.15D et V.16D.**

Dans le cas de **bis-ReL1**, six interactions par liaison hydrogène ont été observées avec le site actif de la protéine. L'atome d'oxygène du groupe SO_2 forme une liaison hydrogène avec Thr69 (2,40 Å), le groupe carbonyle du rhénium $[Re(CO)_3]^+$ forme une liaison hydrogène avec Gln92 (2,50 Å), et les deux atomes d'hydrogène du groupe NH_2 forment quatre liaisons hydrogène avec Glu173 (2 liaisons à une distance de 2,10 et 2,60 Å), Thr199 (2,00 Å), et Thr200 (2,20 Å). En outre, une liaison de coordination a été formée entre l'ion zinc et l'atome d'oxygène du groupe sulfonamide, avec une longueur de liaison plus courte de 1,80 Å (**Figures V.15E et V.16E**).

En ce qui concerne l'isoforme XII de l'ACH, les composés benzènesulfonamides monovalents et bivalents présentent l'ordre suivant d'affinités de liaison avec cette isoforme :

L3> L0>L2>L1
ReL3>ReL2>ReL1>ReL0
bis-L2> bis-L1> bis-L3> bis-L0
bis-ReL1> bis-ReL2> bis-ReL3> bis-ReL0
} **Selon l'enzyme 1JD0**

L3 (-8,22 Kcal/mol) présente l'affinité de liaison la plus élevée parmi les ligands monovalents, tandis que **ReL3** (-8,93 Kcal/mol) présente l'affinité de liaison la plus élevée parmi les complexes métalliques monovalents. Les affinités de liaison de **bis-L2** (-9,97 Kcal/mol) et de **bis-ReL1** (-9,35 Kcal/mol) pour les ligands bivalents et les complexes métalliques correspondants, respectivement, sont les plus élevées.

Les composés **L3**, **ReL3**, **bis-L2** et **bis-ReL1** ont montré une liaison comparable au Zn^{2+} ainsi que des liaisons hydrogène avec Thr199 et Thr200 lorsqu'ils sont dockés dans le site de liaison de l'ACH XII. Le composé **L3** forme deux liaisons hydrogène supplémentaires avec His94 (2,70Å) et His119 (3,31Å) (**Figures V.17B et V.18B**), tandis que le composé **ReL3** forme d'autres liaisons hydrogène avec Asn62 (2,70Å), Gln92 (2,00Å), His94 (2,90Å) et His96 (3,40Å) (**Figures V.17C et V.18C**). Dans le cas du composé **bis-L2**, quatre liaisons hydrogène supplémentaires ont été formées avec Lys67 (2,00Å), Thr91 (2 liaisons à une distance de 2,20 et 3,10Å) et Gln92 (2,00Å) (**Figures V.17D et V.18D**). Pour le composé **bis-ReL1**, des liaisons hydrogène supplémentaires ont été établies avec Trp5 (2,90Å), His64 (2,00Å), His94 (2,90Å), His96 (3,40Å) et Asn204 (3,20Å) (**Figures V.17E et V.18E**).

Outre les liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes ont été identifiées (**Figures V. 16A-E et V.18A-E**).

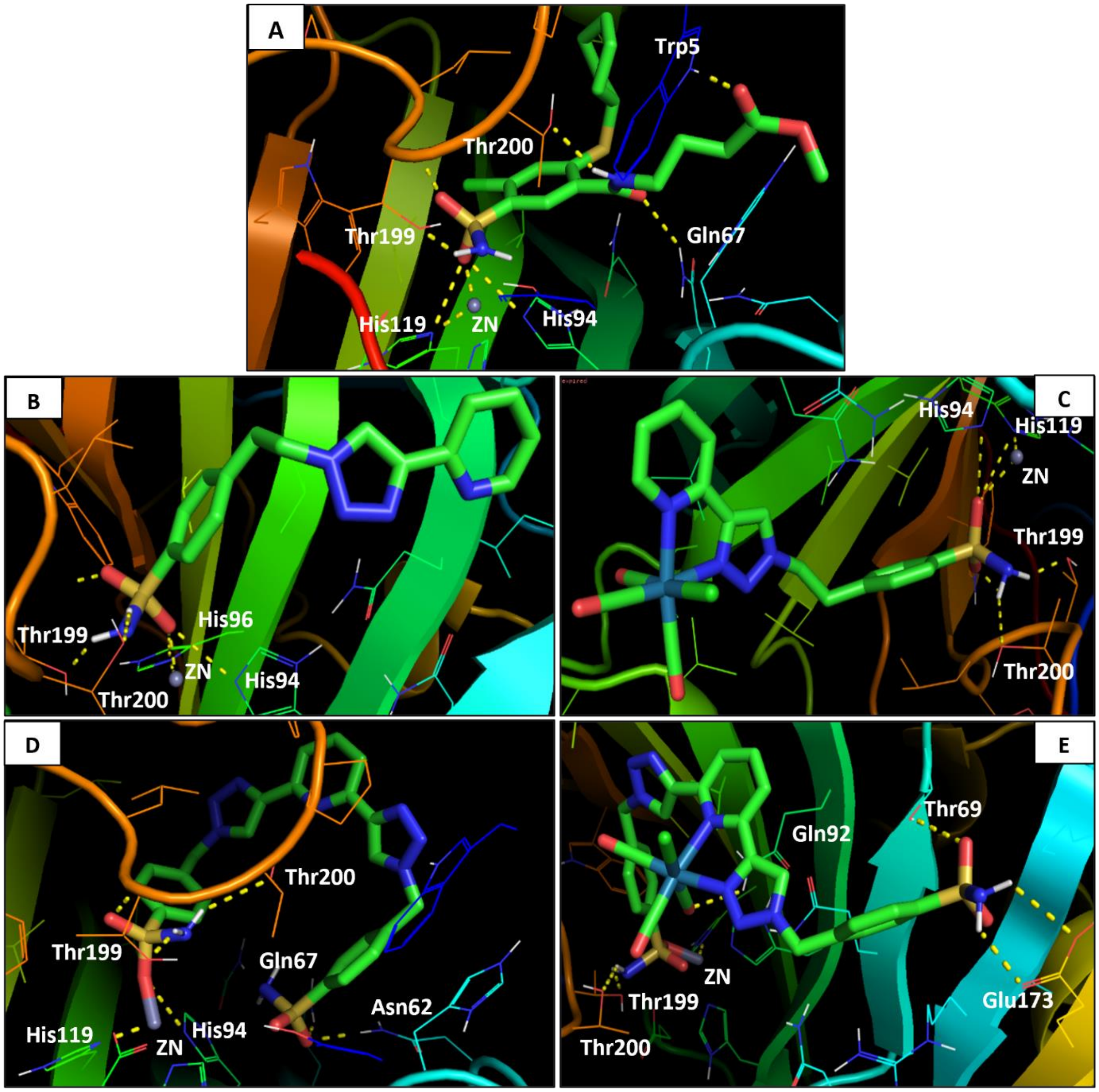


Figure V.15 : Interactions 3D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH IX (6QN2). (A) **Référence**, (B) **L2**, (C) **Re-L2**, (D) **bis-L1**, (E) **bis-ReL1**.

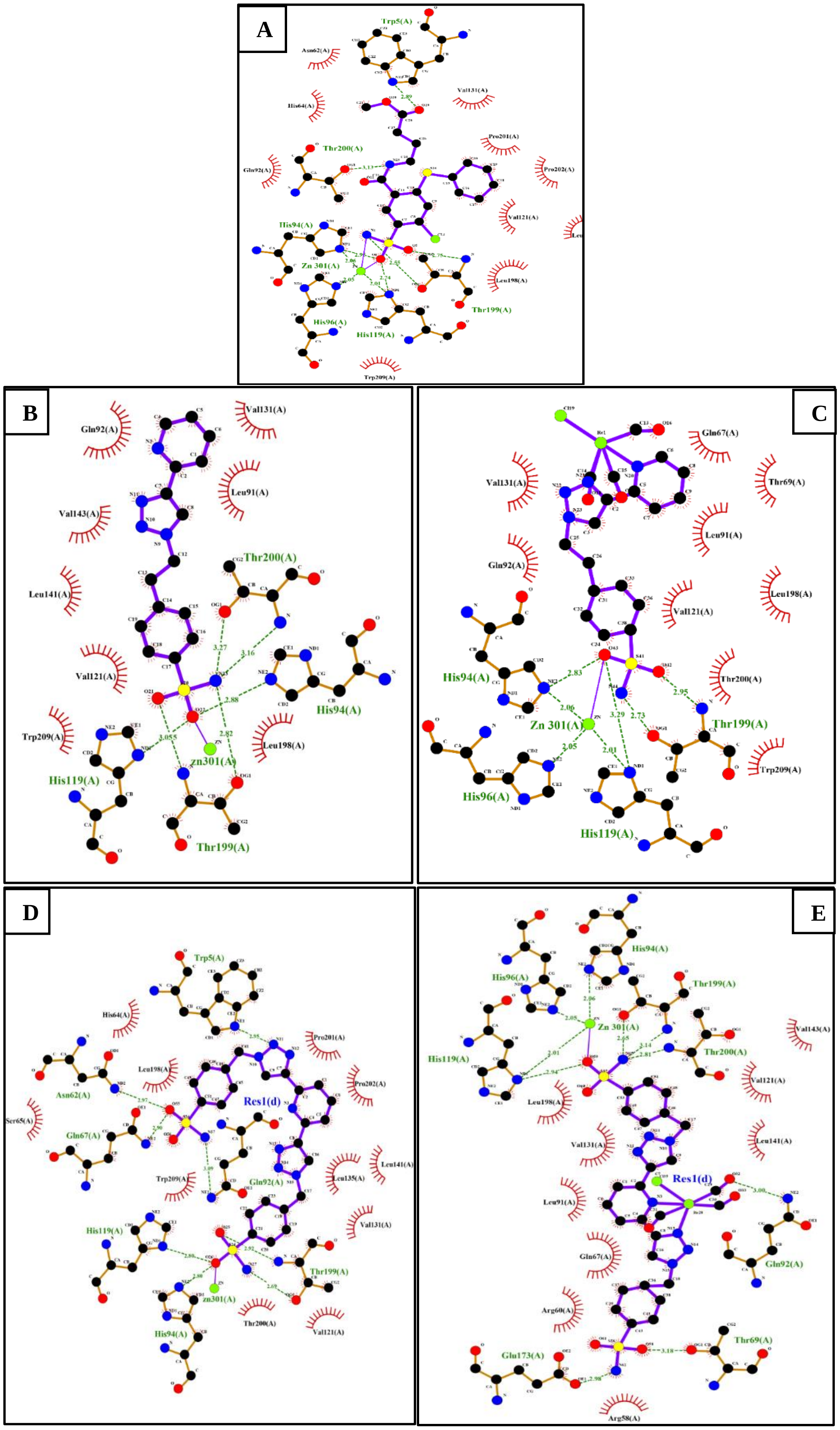


Figure V.16 : Interactions 2D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH IX (6QN2). (A) **Référence**, (B) **L2**, (C) **Re-L2**, (D) **bis-L1**, (E) **bis-ReL1**.

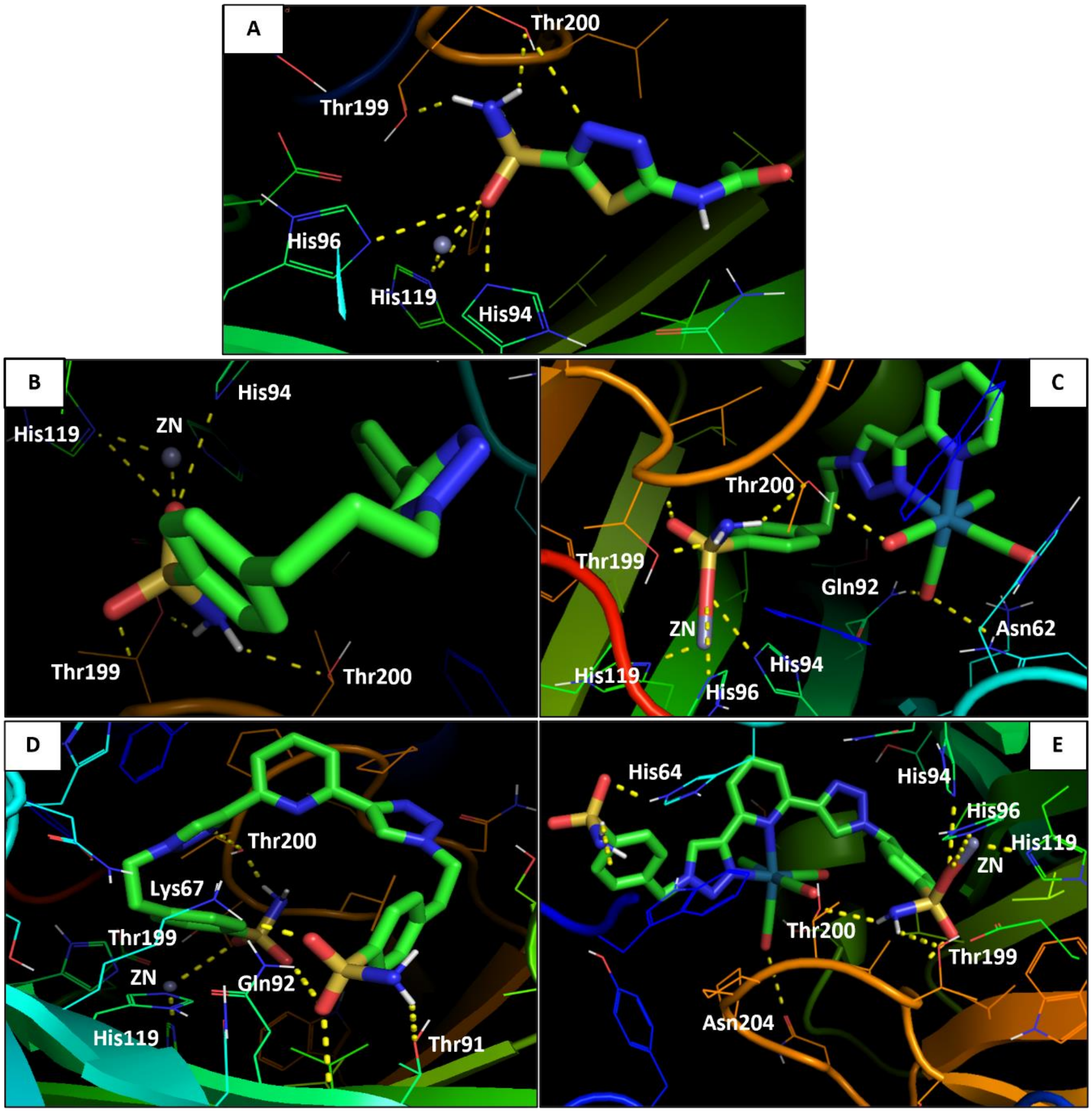


Figure V.17 : Interactions 3D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH XII (1JD0). (A) **Référence**, (B) **L3**, (C) **Re-L3**, (D) **bis-L2**, (E) **bis-ReL1**.

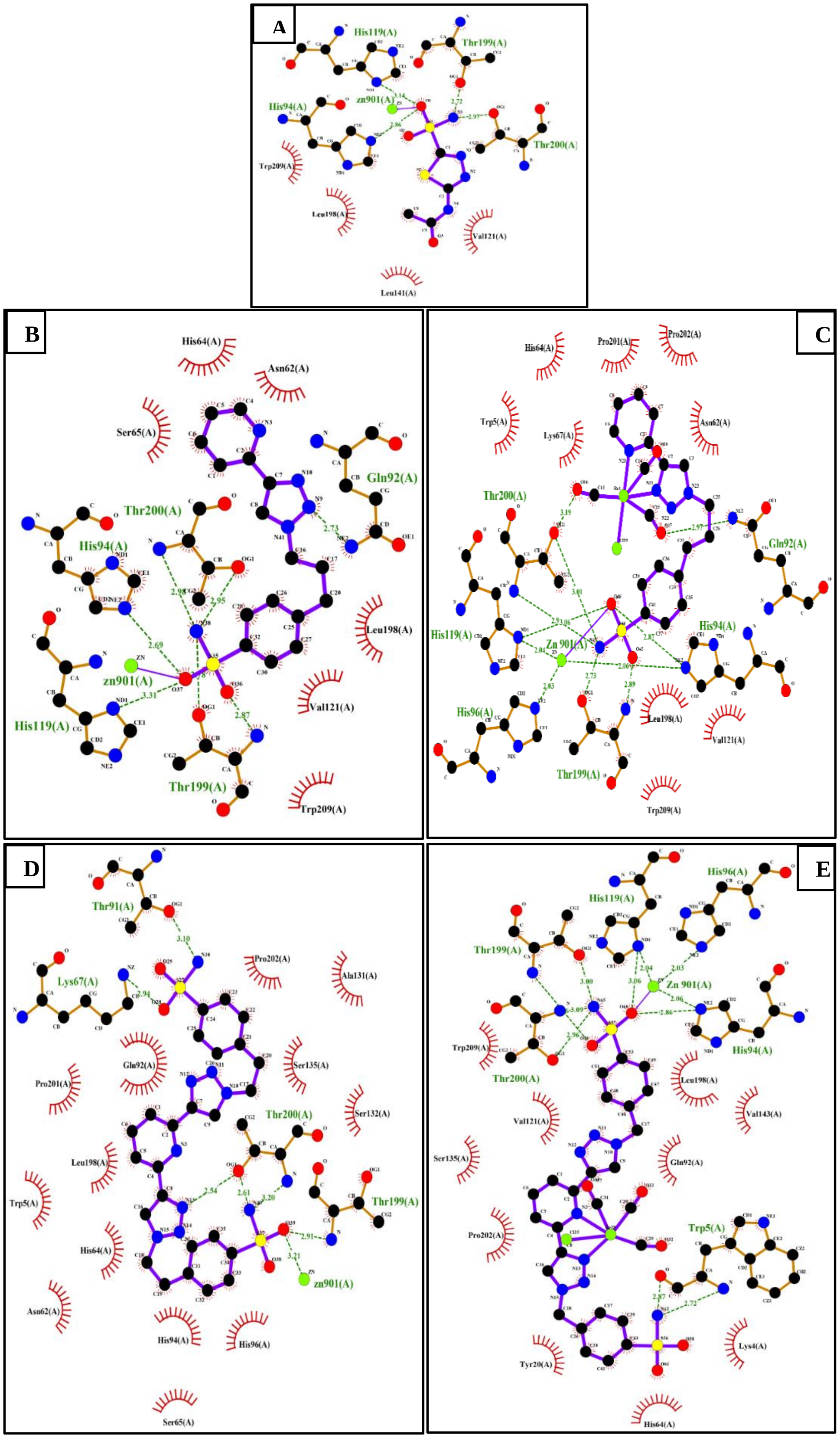


Figure V.18 : Interactions 2D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH XII (1JD0). (A) **Référence**, (B) **L3**, (C) **Re-L3**, (D) **bis-L2**, (E) **bis-ReL1**.

Tableau V.8: Énergie de liaison et constante d'inhibition Ki(nM) des ligands et de leurs complexes de Re(I) dans le site actif de l'ACH IX (6QN2).

	hCA IX					
Compound	**Ki_{exp} (nM)**	**Ki_{cal} (nM)**	**Binding energy (Kcal/mol)**	**No. Of H-bonds**	**H-bond interacting residues**	**Chelation of the Zn(II) ion**
L_0	2,8	3 380	-7,46	6	His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
L_1	22,5	476,77	-8,62	6	His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
L_2	**11,7**	**331,54**	**-8,84**	**5**	**His94, His119, Thr199, Thr200**	**Yes**
L_3	-	503,39	-8,59	4	His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
ReL_0	18,7	2 690	-7,60	7	Arg60, Asn62, Gln67, His94, His96, Thr199, Thr200	Yes
ReL_1	27,3	1 510	-7,94	5	His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
ReL_2	**29,7**	**1 360**	**-8,00**	**5**	**His94, His119, Thr199, Thr200**	**Yes**
ReL_3	-	2 050	-7,76	6	Gln67, His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_0	-	258,01	-8,99	9	His64, His94, His119, Glu170, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_1	-	**3,34**	**-11,56**	**6**	**Asn62, Gln67, His94, Thr199, Thr200**	**Yes**
bis-L_2	-	53,68	-9,92	5	Gln92, His94, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_3	-	69,96	-9,76	9	Asn62, Gln67, Gln92, His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_0	-	310,34	-8,88	13	Arg58, Thr69, Gln67, Gln92, His94, His119, Glu173, Thr199, Thr200, Pro201	Yes
bis-ReL_1	-	**47,21**	**-9,99**	**6**	**Gln92, Thr69, Glu173, Thr199, Thr200**	**Yes**
bis-ReL_2	-	279,82	-8,94	13	Trp5, Asn62, His64, Gln67, His94, His96, Thr199, Thr200, Pro201	Yes
bis-ReL_3	-	166,17	-9,25	9	Trp5, His64, Gln67, His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
AAZ	**25**					
J92-6QN2	-	4 119	-7,34	6	Trp5, Gln67, His94, His119, Thr199, Thr200	Yes

Tableau V.9: Énergie de liaison et constante d'inhibition Ki(nM) des ligands et de leurs complexes de Re(I) dans le site actif de l'ACH XII (1JD0).

	hCA XII					
Compound	**Ki_{exp} (nM)**	**Ki_{cal} (nM)**	**Binding energy (Kcal/mol)**	**No. of H-bonds**	**H-bond interacting residues**	**Chelation of the Zn(II) ion**
L_0	8,1	1 080	-8,14	6	Thr91, His94, His96, Thr199, Thr200	Yes
L_1	47,1	2 610	-7,62	8	His94, His96, His119, Thr199, Thr200	Yes
L_2	9,8	1 520	-7,94	5	Thr199, Thr200	Yes
L_3	**-**	**938,44**	**-8,22**	**5**	**His94, His119, Thr199, Thr200**	**Yes**
ReL_0	76,9	5 260	-7,20	4	His119, Ser135, Thr199	Yes
ReL_1	85,5	624,26	-8,46	7	Asn62, Lys67, Gln92, His94, His119, Thr199	Yes
ReL_2	45,5	298,44	-8,90	7	Asn62, Gln92, His94, Thr199, Thr200	Yes
ReL_3	**-**	**284,07**	**-8,93**	**8**	**Asn62, Gln92, His94, His96, Thr199, Thr200**	**Yes**
bis-L_0	-	736,61	-8,37	5	Thr91, His119, Thr199, Thr200	Yes
bis-L_1	-	55,07	-9,90	4	Asn62, Gln92, His94, Thr199	Yes
bis-L_2	**-**	**48,78**	**-9,97**	**7**	**Lys67, Thr91, Gln92, His119, Thr199, Thr200**	**Yes**
bis-L_3	-	134,14	-9,38	8	Tyr7, His94, His96, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_0	-	4 350	-7,31	5	Asn62, Lys67, Gln92, His119, Thr199	Yes
bis-ReL_1	**-**	**140,19**	**-9,35**	**8**	**Trp5, His64, His94, His96, Thr199, Thr200, Asn204**	**Yes**
bis-ReL_2	-	205,91	-9,12	5	Asn62, Gln92, Thr199, Thr200	Yes
bis-ReL_3	-	355,42	-8,80	11	Asn62, Lys67, Gln92, His94, His119, Thr199, Thr200	Yes
AZM-1JD0	**5,7**	145 480	-5,23	6	His94, His96, His119, Thr199, Thr200	Yes

V.2. Complexes de Re(I) tricarbonylés contenant des ligands monovalents et bivalents de coumarine

V.2.1. Etude DFT

V.2.1.1. Géométries optimisées

Les figures supplémentaires **S11** et **S12** présentent les structures moléculaires optimisées des ligands et de leurs complexes, avec la numérotation de certains atomes clés. Les tableaux **S19-S34** (voir l'annexe) contiennent les paramètres géométriques optimisés (longueurs de liaison, angles de liaison et angles de torsion) calculés par DFT en utilisant la méthode B3LYP /6-31G(d) pour les ligands et la méthode B3LYP / LANL2DZ-ECP/6-31G(d) pour les complexes, en phase gazeuse et dans le solvant MeOH. Ces paramètres sont conformes au schéma de numérotation des atomes indiqué dans les figures **S11** et **S12**.

Les longueurs et les angles de liaison calculés concordent raisonnablement avec les valeurs expérimentales correspondantes[2]. Les résultats obtenus en phase gazeuse ne présentent pas de différence significative par rapport aux valeurs estimées dans le méthanol.

De plus, les valeurs des longueurs de liaison calculées (Re–C, Re–N et Re–Cl) ainsi que les angles de liaison pour les complexes monovalents (**ReL0'-ReL3'**) étaient similaires, ce qui indique clairement que la présence du groupe méthylène ($-CH_2-$) lié à une partie chélate n'affecte pas la géométrie des structures autour du centre du rhénium (I). Cette observation est également valable pour les complexes bivalents.

V.2.1.2. Fréquences vibrationnelles

Les tableaux **S35** et **S36**, ainsi que les figures **S13-S16** (voir l'annexe) présentent les fréquences vibrationnelles calculées et les spectres IR simulés des ligands et de leurs complexes en phase gazeuse et dans le solvant MeOH, respectivement.

Les spectres IR des complexes monovalents (**ReL0'-ReL3'**), en phase gazeuse et dans le solvant MeOH, présentent trois bandes d'étirement ν(CO) proéminentes allant de 2009,33 cm^{-1} à 2111,84 cm^{-1} et de 1966,72 cm^{-1} à 2092,40 cm^{-1}, respectivement. De même, les spectres IR des complexes bivalents (**bis-ReL0'-bis-ReL3'**), également observés en phase gazeuse et dans le solvant MeOH, présentent

trois fortes bandes d'étirement ν(CO) allant de 1987,72 cm^{-1} à 2111,84 cm^{-1} et de 1959,84 cm^{-1} à 2092,68 cm^{-1}, respectivement. Les fréquences calculées des bandes d'étirement ν(CO) présentent des similitudes avec celles observées pour les complexes fac-$[Re(CO)_3]$[2] (dans la gamme 1899-2021 cm^{-1}).

V.2.1.3. Spectres d'absorption électronique

En utilisant le modèle de solvatation IEF-PCM et l'approche TD-DFT basée sur la structure optimisée au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d), les spectres d'absorption électronique des composés monovalents et bivalents ont été estimés en phase gazeuse et dans le solvant MeOH (voir les figures **S17-S20** dans l'annexe).

L'absorption UV-visible est observée en phase gazeuse pour les complexes monovalents aux longueurs d'onde de 354,7 nm, 377,59 nm, 374,41 nm et 368,37 nm, avec des forces d'oscillateur de 0,0038, 0,0106, 0,0086 et 0,0075 respectivement. De plus, une absorption est également observée à 466,4 nm, 479,1 nm, 476,04 nm et 474,94 nm, avec des forces d'oscillateur de 0,0469, 0,0371, 0,0317 et 0,**0333** respectivement. Lorsque le méthanol est utilisé comme solvant, ces complexes présentent une absorption UV à 313,38 nm, 297,25 nm, 301,28 nm et 303,59 nm, avec des forces d'oscillateur correspondantes de 0,3852, 0,3318, 0,4726 et 0**,**5019.

Les spectres d'absorption des complexes bivalents ont été mesurés en phase gazeuse à des longueurs d'onde de 356,63 nm, 351,91 nm et 359,31 nm, avec des forces d'oscillateur correspondantes de 0,0283, 0,0201 et 0,0219. D'autres pics sont observés à 475,06 nm, 442,51 nm, 435,98 nm et 474,09 nm avec des forces d'oscillateur correspondantes de 0,0334, 0,0161, 0,0239 et 0,0283, respectivement. Dans le solvant methanol (MeOH), les pics d'absorption sont observés à 318,83 nm, 314,29 nm, 302,18 nm et 304,11 nm, avec des forces d'oscillateur correspondantes de 0,4326, 0,0166, 0,9485 et 0,7021, respectivement.

Les bandes d'absorption des complexes mono- et bivalents ont été influencées par la présence d'un bras espaceur $(-CH_2-)_n$, où n=1, 2 ou 3, entre le pharmacophore coumarine et l'unité chélate, comme le prouvent les calculs TD-DFT.

V.2.1.4. Etude de la réactivité

Les tableaux **V.10-13** résument les énergies des orbitales moléculaires frontières en phase gazeuse et dans le solvant méthanol (MeOH), ainsi que les indices de réactivité globale de 16 composés mono- et bivalents à base de coumarine.

Tableau V.10 : Indices de réactivité globale de **L0', L1', L2'** et **L3'** obtenus en utilisant la méthode B3LYP /6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***L₀'***	***L₁'***	***L₂'***	***L₃'***	***L₀'***	***L₁'***	***L₂'***	***L₃'***
E_{HOMO} (eV)	-6,313	-6,367	-6,204	-6,204	-6,395	-6,259	-6,177	-6,122
E_{LUMO} (eV)	-2,122	-1,823	-1,687	-1,687	-2,122	-1,742	-1,687	-1,660
E_{gap} (eV)	4,191	**4,544**	4,517	4,517	4,273	**4,517**	4,490	4,462
IP (eV)	6,313	6,367	6,204	6,204	6,395	6,259	6,177	6,122
EA (eV)	2,122	1,823	1,687	1,687	2,122	1,742	1,687	1,660
χ (eV)	4,218	4,095	3,946	3,946	4,259	4,001	3,932	3,891
η (eV)	2,096	**2,272**	2,259	2,259	2,137	**2,259**	2,245	2,231
μ (eV)	-4,218	-4,095	-3,946	-3,946	-4,259	-4,001	-3,932	-3,891
S **(eV^{-1})**	0,477	0,440	0,443	0,443	0,468	0,443	0,445	0,448
ω (eV)	4,244	3,690	3,446	3,446	4,244	3,543	3,443	3,393
Dipole moment (Debye)	6,932	6,800	5,850	**7,329**	9,456	10,504	8,450	**11,224**

Tableau V.11 : Indices de réactivité globale de **ReL0', ReL1', ReL2'** et **ReL3'** obtenus en utilisant la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***ReL₀'***	***ReL₁'***	***ReL₂'***	***ReL₃'***	***ReL₀'***	***ReL₁'***	***ReL₂'***	***ReL₃'***
E_{HOMO} (eV)	-5,578	-5,551	-5,605	-5,524	-6,204	-6,204	-6,204	-6,122
E_{LUMO} (eV)	-2,748	-2,367	-2,395	-2,313	-2,340	-2,150	-2,122	-2,095
E_{gap} (eV)	2,830	3,184	3,210	**3,211**	3,864	4,054	**4,082**	4,027
IP (eV)	5,578	5,551	5,605	5,524	6,204	6,204	6,204	6,122
EA (eV)	2,748	2,367	2,395	2,313	2,340	2,150	2,122	2,095
χ (eV)	4,163	3,959	4,000	3,919	4,272	4,177	4,163	4,109
η (eV)	1,415	1,592	1,605	**1,606**	1,932	2,027	**2,041**	2,014
μ (eV)	-4,163	-3,959	-4,000	-3,919	-4,272	-4,177	-4,163	-4,109
S **(eV^{-1})**	0,707	0,628	0,623	0,623	0,518	0,493	0,490	0,497
ω (eV)	6,124	4,923	4,984	4,782	4,723	4,304	4,246	4,192
Dipole moment (Debye)	9,566	**11,869**	11,225	10,719	13,728	**19,666**	17,633	16,433

Tableau V.12 : Indices de réactivité globale des **bis-L0', bis-L1', bis-L2'** et **bis-L3'** obtenus en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***bis-L₀'***	***bis-L₁'***	***bis-L₂'***	***bis-L₃'***	***bis-L₀'***	***bis-L₁'***	***bis-L₂'***	***bis-L₃'***
E_{HOMO} (eV)	-6,231	-6,367	-6,259	-6,177	-6,259	-6,259	-6,177	-6,122
E_{LUMO} (eV)	-2,313	-1,823	-1,742	-1,660	-2,150	-1,742	-1,687	-1,660
E_{gap} (eV)	3,918	**4,544**	4,517	4,517	4,109	**4,517**	4,490	4,462
IP (eV)	6,231	6,367	6,259	6,177	6,259	6,259	6,177	6,122
EA (eV)	2,313	1,823	1,742	1,660	2,150	1,742	1,687	1,660
χ (eV)	4,272	4,095	4,001	3,919	4,205	4,001	3,932	3,891
η (eV)	1,959	**2,272**	2,259	2,259	2,055	**2,259**	2,245	2,231
μ (eV)	-4,272	-4,095	-4,001	-3,919	-4,205	-4,001	-3,932	-3,891
S **(eV^{-1})**	0,510	0,440	0,443	0,443	0,487	0,443	0,445	0,448
ω (eV)	4,658	3,690	3,543	3,399	4,302	3,543	3,443	3,393
Dipole moment (Debye)	**8,593**	2,159	5,435	0,257	**11,681**	6,023	5,924	7,174

Tableau V.13 : Indices de réactivité globale des **bis-ReL0', bis-ReL1', bis-ReL2'** et **bis-ReL3'** obtenus en utilisant la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse				**Solvant MeOH**			
Indices	***bis-ReL₀'***	***bis-ReL₁'***	***bis-ReL₂'***	***bis-ReL₃'***	***bis-ReL₀'***	***bis-ReL₁'***	***bis-ReL₂'***	***bis-ReL₃'***
E_{HOMO} (eV)	-5,442	-5,850	-5,823	-5,469	-6,259	-6,177	-6,177	-6,095
E_{LUMO} (eV)	-2,639	-2,422	-2,367	-2,286	-2,340	-2,204	-2,150	-2,122
E_{gap} (eV)	2,803	3,428	**3,456**	3,183	3,919	3,973	**4,027**	3,973
IP (eV)	5,442	5,850	5,823	5,469	6,259	6,177	6,177	6,095
EA (eV)	2,639	2,422	2,367	2,286	2,340	2,204	2,150	2,122
χ (eV)	4,041	4,136	4,095	3,878	4,300	4,191	4,164	4,109
η (eV)	1,402	1,714	**1,728**	1,592	1,960	1,987	**2,014**	1,987
μ (eV)	-4,041	-4,136	-4,095	-3,878	-4,300	-4,191	-4,164	-4,109
S **(eV^{-1})**	0,713	0,583	0,579	0,628	0,510	0,503	0,497	0,503
ω (eV)	5,824	4,990	4,852	4,723	4,717	4,420	4,305	4,249
Dipole moment (Debye)	11,427	6,843	**12,319**	8,997	**21,220**	13,605	19,180	16,082

Les résultats présentés dans les tableaux **V.10-13** indiquent que les valeurs estimées de l'écart énergétique HOMO-LUMO des ligands mono- et bivalents sont supérieures à celles des complexes mono- et bivalents. Par conséquent, les complexes présentent une réactivité plus élevée que leurs ligands respectifs.

De plus, lorsque nous comparons l'écart d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO des ligands monovalents (L0'-L3') avec ceux des ligands bivalents (bis-L0'-bis-L3') et des complexes monovalents (ReL0'-ReL3') avec ceux des complexes bivalents (bis-ReL0'-bis-ReL3'), respectivement, dans la phase gazeuse et dans le solvant méthanol, nous observons que les ligands monovalents et bivalents présentent des écarts d'énergie équivalents (à l'exception de L0' et bis-L0'), tandis que les complexes bivalents (bis-ReL0'-bis-ReL3') ont un écart d'énergie plus faible que leurs complexes monovalents (ReL0'-ReL3').

Les ligands monovalents présentent le plus grand écart énergétique dans L1' en phase gazeuse, qui est de 4,544 eV. De même, le complexe monovalent ReL3' présente l'écart énergétique le plus élevé, soit 3,211 eV. Pour les composés bivalents, les ligands bis-L1' et bis-ReL2' ont les écarts énergétiques les plus importants, respectivement de 4,544 eV et 3,456 eV. Dans le solvant MeOH, L1' possède l'écart énergétique le plus important par rapport aux autres ligands monovalents, de 4,544 eV. De même, ReL3' présente l'écart énergétique le plus élevé parmi les complexes monovalents, soit 3,211 eV. Les composés bivalents bis-L1' et bis-ReL2' ont les écarts énergétiques les plus importants, respectivement de 4,544 eV et 3,456 eV. Par conséquent, ce sont les composés les plus stables et donc les moins réactifs.

D'autre part, l'écart énergétique HOMO-LUMO est fortement influencé par la présence du groupe méthylène ($-CH_2-$) avec n= 1, 2 ou 3. Plus précisément, un écart énergétique plus faible est généralement associé à un linker plus long $-(CH_2)_n-$.

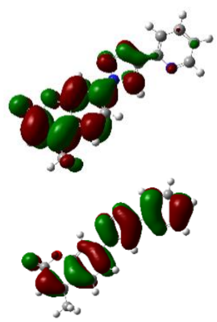
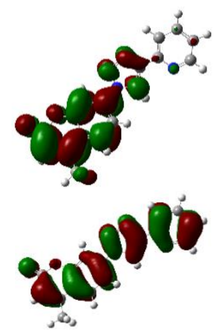
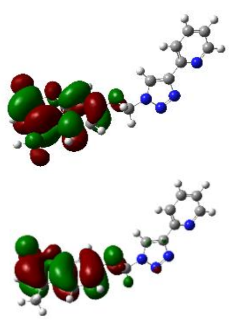
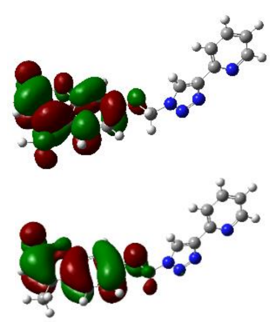
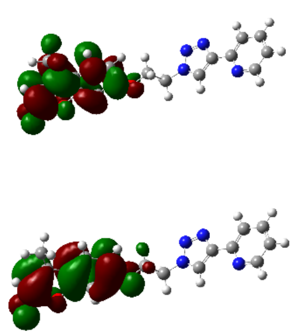
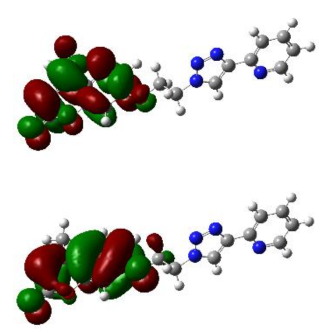
En outre, par rapport aux autres ligands monovalents, L1' et le complexe monovalent ReL2' ont les valeurs de dureté les plus élevées, tandis que les composés bivalents bis-L1' et bis-ReL2' ont les valeurs de dureté les plus élevées par rapport aux autres ligands et complexes bivalents. Bien que L1' et bis-L1' aient la même valeur de dureté, ReL2' a une valeur de dureté plus élevée que bis-ReL2', ce qui implique que ReL2' est plus résistant au transfert de charge et, par conséquent, moins réactif que bis-ReL2', dont la valeur indique qu'elle est plus réactive.

En ce qui concerne le moment dipolaire, dans la phase gazeuse, le ligand L3' (7,329 debyes), le complexe ReL1' (11,869 debyes), le ligand bis-L0' (8,593 debyes) et le complexe bis-ReL2' (12,319 debyes) présentaient les moments dipolaires les plus élevés. Dans le solvant méthanol (MeOH), le

ligand L3' présente le moment dipolaire le plus élevé (11,224 debyes), suivi par le complexe ReL1' (19,666 debyes), le ligand bis-L0' (11,681 debyes) et le complexe bis-ReL0' (21,220 debyes). Par conséquent, l'augmentation du moment dipolaire a entraîné une augmentation de l'affinité de liaison avec les enzymes 6QN2 et 1JD0.

V.2.1.5. Analyse des orbitales moléculaires frontières

Les figures **V.19-22** montrent les formes des orbitales HOMO et LUMO en phase gazeuse et dans le solvant MeOH pour les ligands et leurs complexes de Re(I), respectivement.

	Phase gazeuse		Solvant MeOH	
L_0'	E_{LUMO} = -2,122 eV E_{gap} = 4,191 eV E_{HOMO} = -6,313 eV		E_{LUMO} = -2,122 eV E_{gap} = 4,273 eV E_{HOMO} = -6,395 eV	
L_1'	E_{LUMO} = -1,823 eV E_{gap} = 4,544 eV E_{HOMO} = -6,367 eV		E_{LUMO} = -1,742 eV E_{gap} = 4,517 eV E_{HOMO} = -6,259 eV	
L_2'	E_{LUMO} = -1,687 eV E_{gap} = 4,517 eV E_{HOMO} = -6,204 eV		E_{LUMO}= -1,687 eV E_{gap} = 4,490 eV E_{HOMO}= -6,177 eV	

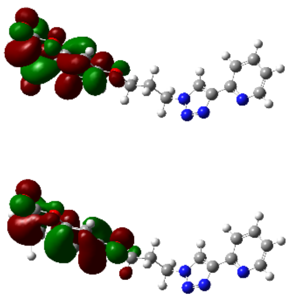
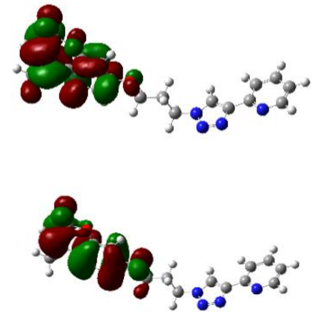
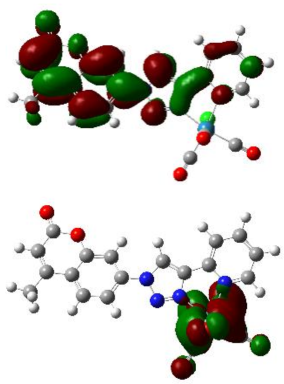
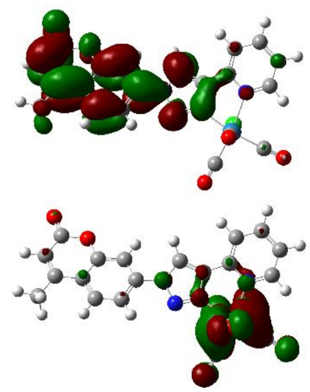
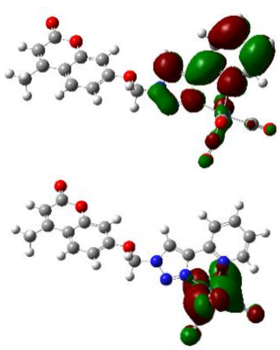
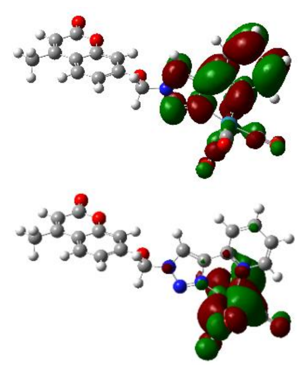
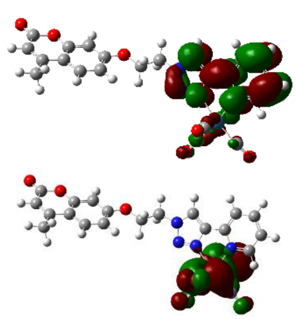
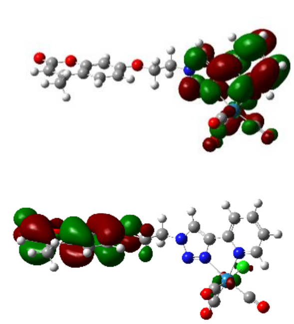
L_3'	E_{LUMO} = -1,687 eV E_{gap} = 4,517 eV E_{HOMO} = -6,204 eV		E_{LUMO} = -1,660 eV E_{gap} = 4,462 eV E_{HOMO} = -6,122 eV	

Figure V.19 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔEgap) des ligands **L0'-L3'** obtenues au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse		**Solvant MeOH**	
ReL_0'	E_{LUMO} = -2,748 eV E_{gap} = 2,830 eV E_{HOMO} = -5,578 eV		E_{LUMO} = -2,340 eV E_{gap} = 3,864 eV E_{HOMO} = -6,204 eV	
ReL_1'	E_{LUMO} = -2,367 eV E_{gap} = 3,184eV E_{HOMO} = -5,551eV		E_{LUMO} = -2,150 eV E_{gap} = 4,054 eV E_{HOMO} = -6,204 eV	
ReL_2'	E_{LUMO} = -2,395 eV E_{gap} = 3,210 eV E_{HOMO} = -5,605 eV		E_{LUMO} = -2,122 eV E_{gap} = 4,082 eV E_{HOMO} = -6,204 eV	

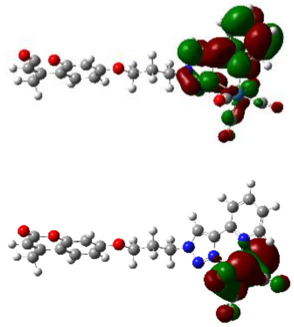
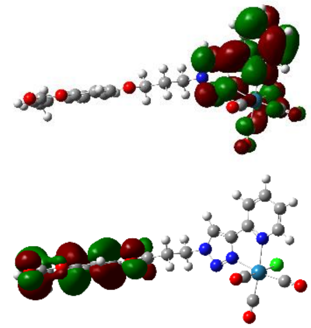
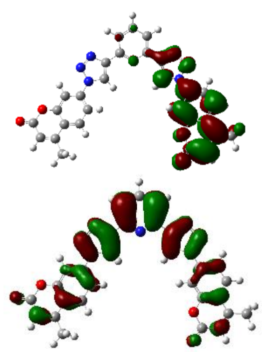
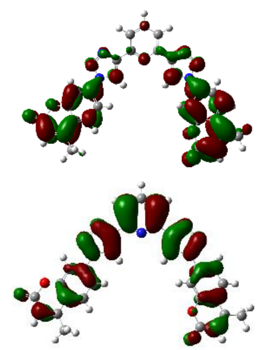
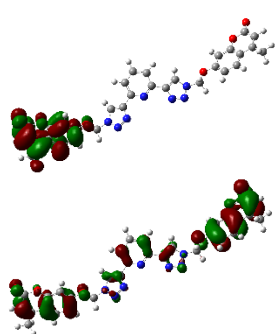
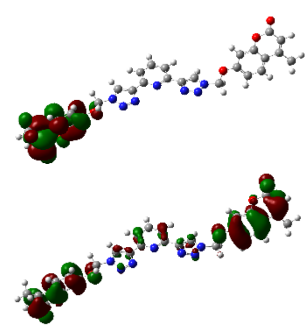
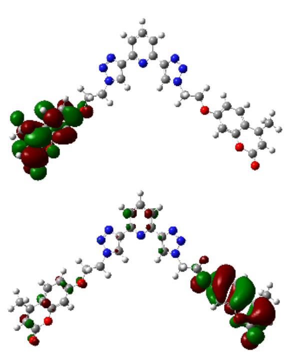
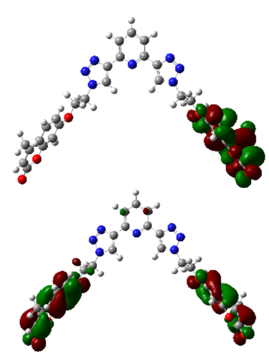
ReL$_3$'	E_{LUMO} = -2,313 eV ↑ E_{gap} = 3,211 eV ↓ E_{HOMO} = -5,524 eV		E_{LUMO} = -2,095 eV ↑ E_{gap} = 4,027 eV ↓ E_{HOMO} = -6,122 eV	

Figure V.20 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔEgap) des complexes **ReL0'-ReL3'** obtenues au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse		**Solvant MeOH**	
bis-L0'	E_{LUMO} = -2,313 eV ↑ E_{gap} = 3,918 eV ↓ E_{HOMO} = -6,231 eV		E_{LUMO} = -2,150 eV ↑ E_{gap} = 4,109 eV ↓ E_{HOMO} = -6,259 eV	
bis-L1'	E_{LUMO} = -1,823 eV ↑ E_{gap} = 4,544 eV ↓ E_{HOMO} =-6,367 eV		E_{LUMO} = -1,742 eV ↑ E_{gap} = 4,517 eV ↓ E_{HOMO} = -6,259 eV	
bis-L2'	E_{LUMO} = -1,742 eV ↑ E_{gap} = 4,517 eV ↓ E_{HOMO} = -6,259 eV		E_{LUMO} = -1,687 eV ↑ E_{gap} = 4,490 eV ↓ E_{HOMO} = -6,177 eV	

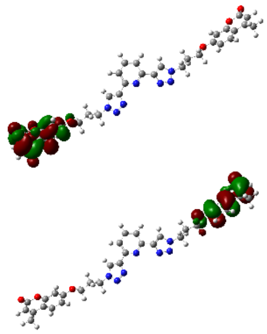
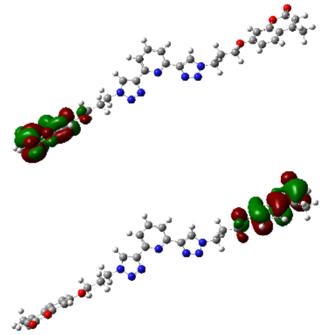
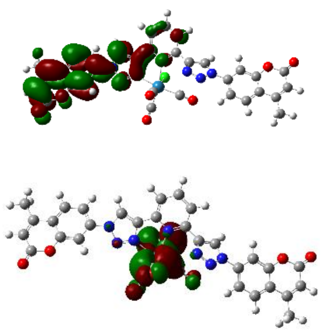
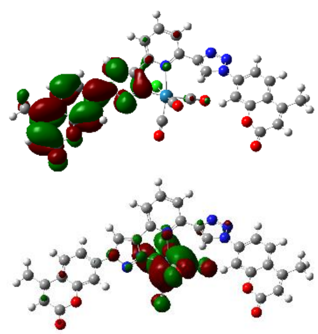
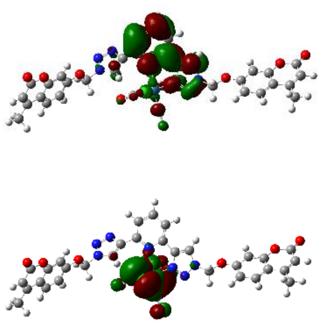
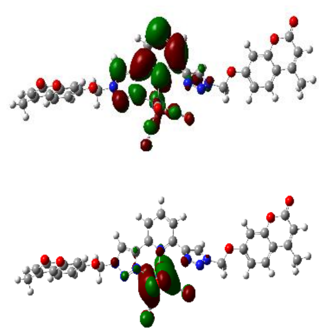
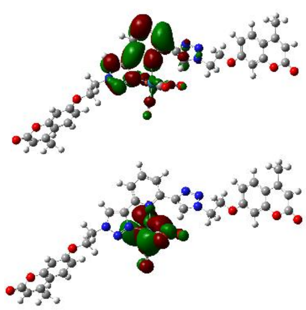
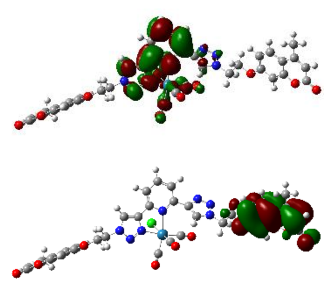
bis-L3'	E_{LUMO} = -1,660 eV E_{gap} = 4,517 eV E_{HOMO} = -6,177 eV		E_{LUMO} = -1,660 eV E_{gap} = 4,462 eV E_{HOMO} = -6,122 eV	

Figure V.21 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔEgap) des ligands **bis-L0'-bis-L3'** obtenues au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse		**Solvant MeOH**	
bis-ReL0'	E_{LUMO} = -2,639 eV E_{gap} = 2,803 eV E_{HOMO} = -5,442 eV		E_{LUMO} = -2,340 eV E_{gap} = 3,919 eV E_{HOMO} = 6,259 eV	
bis-ReL1'	E_{LUMO} = -2,422 eV E_{gap} = 3,428 eV E_{HOMO} = -5,850 eV		E_{LUMO} = -2,204 eV E_{gap} = 3,973 eV E_{HOMO} = -6,177 eV	
bis-ReL2'	E_{LUMO} = -2,367 eV E_{gap} = 3,456 eV E_{HOMO} = -5,823 eV		E_{LUMO} = -2,150 eV E_{gap} = 4,027 eV E_{HOMO} = -6,177 eV	

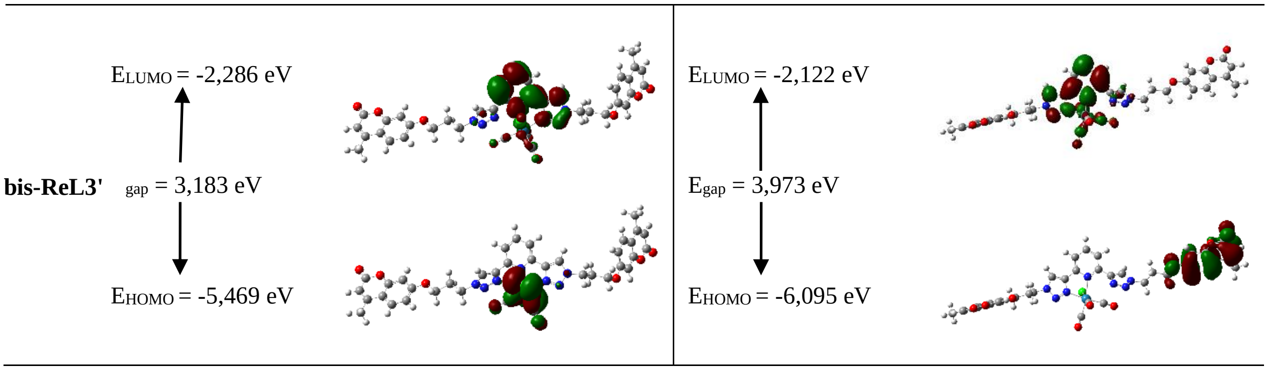
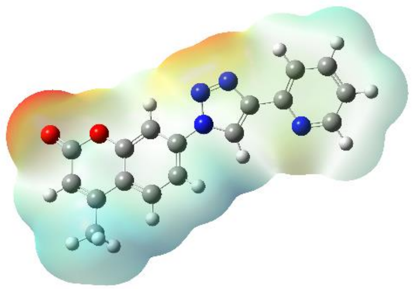


Figure V.22 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'energie (ΔEgap) des complexes **bis-ReL0'-bis-ReL3'** obtenues au niveau B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

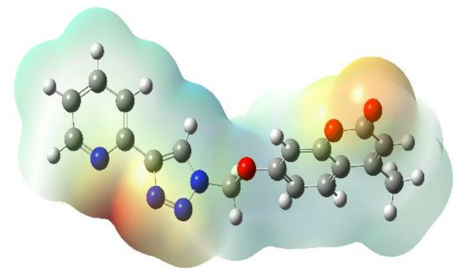
Selon les figures **V.19-22**, on peut observer que dans les ligands monovalents et bivalents, l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) se situe principalement sur les doubles liaisons du groupe coumarine. Cependant, elle est également contribuée par les doubles liaisons des anneaux pyridine et 1,2,3-triazole. D'autre part, l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) se trouve principalement sur les liaisons simples du groupe coumarine et des anneaux 1,2,3-triazole. Dans le cas des complexes monovalents et bivalents, on constate généralement que l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) se situe principalement autour de l'atome de métal et des doubles liaisons présentes dans les anneaux de coumarine. Inversement, l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) a tendance à être principalement localisée sur les liaisons simples des anneaux pyridine et 1,2,3-triazole, ainsi que sur le groupe coumarine.

V.2.1.6. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

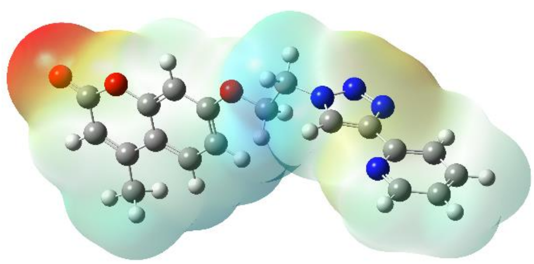
Nous avons utilisé le potentiel électrostatique moléculaire afin d'étudier la réactivité des composés étudiés (**L0'-bis-ReL3'**) et de mettre en évidence les régions actives des molécules lors d'une attaque électrophile.



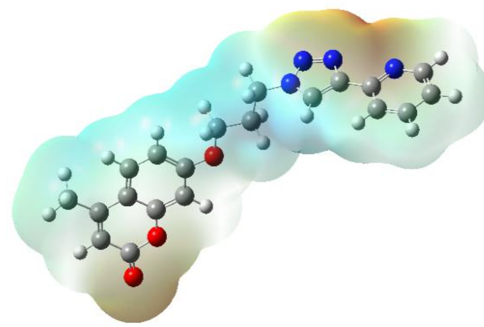
L0'



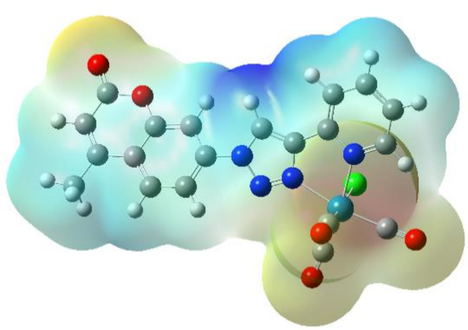
L1'



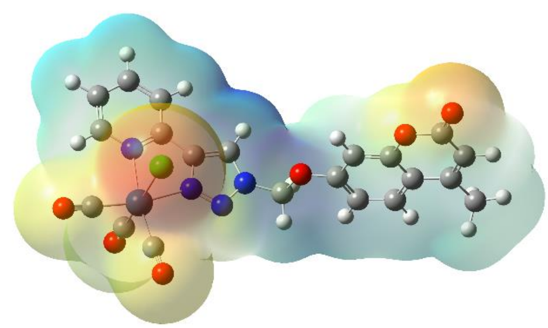
L2'



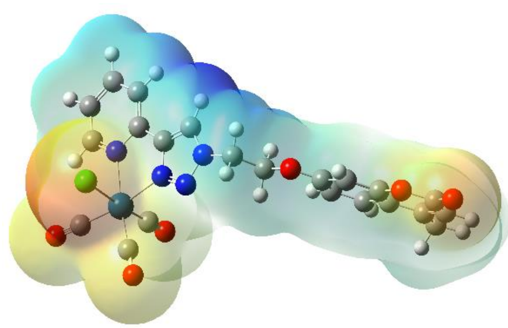
L3'



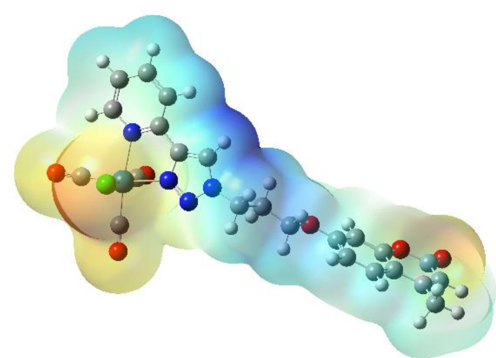
ReL0'



ReL1'

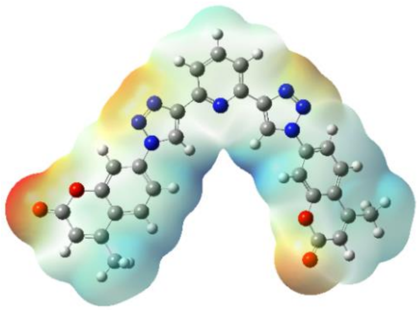


ReL2'

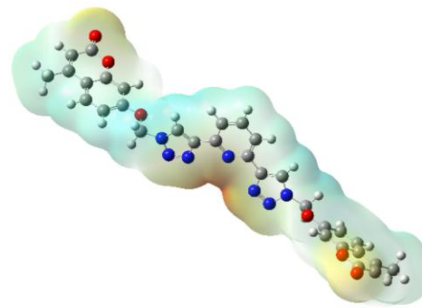


ReL3'

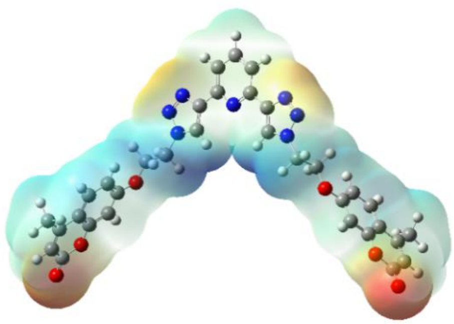
Figure V.23 : Cartes du potentiel électrostatique moléculaire (PEM) pour **L0'-L3'** et **ReL0'-ReL3'**. Les régions négatives sont représentées par des couleurs rouge, orange et jaune, tandis que les régions positives sont illustrées par des couleurs verte et bleue.



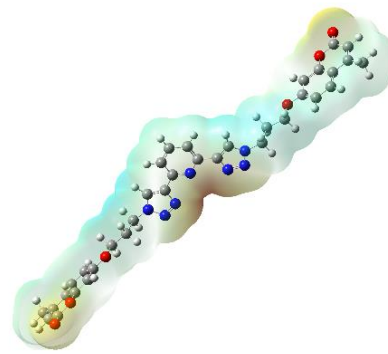
bis-L0'



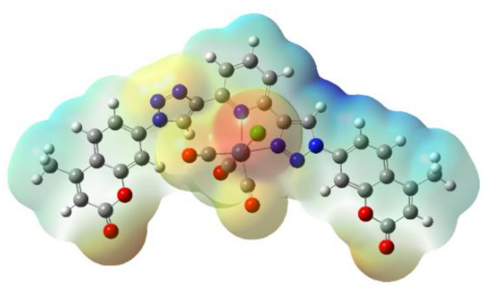
bis-L1'



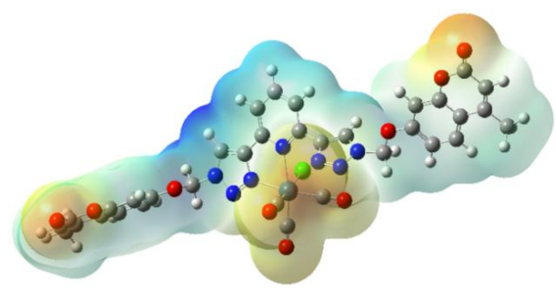
bis-L2'



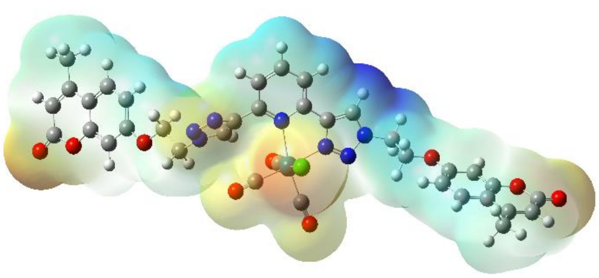
bis-L3'



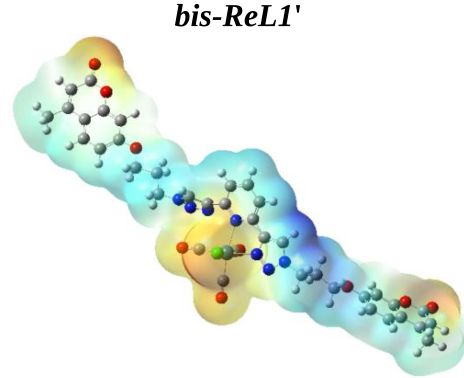
bis-ReL0'



bis-ReL1'



bis-ReL2'



bis-ReL3'

Figure V.24 : Cartes du potentiel électrostatique moléculaire (PEM) pour **bis-L0'-bis-L3'** et **bis-ReL0'-bis-ReL3'**. Les régions négatives sont représentées par des couleurs rouge, orange et jaune, tandis que les régions positives sont illustrées par des couleurs verte et bleue.

D'après les illustrations des figures **V.23 et V.24**, qui représentent les potentiels électrostatiques des ligands et des complexes, les zones de potentiel électrostatique négatif sont principalement localisées autour des atomes d'azote dans les cycles de pyridine et de 1,2,3-triazole, ainsi qu'autour des atomes d'oxygène dans les cycles de pyrone, des groupes carbonyles (CO) et des atomes de chlore. En revanche, les atomes d'hydrogène constituent principalement les zones positives.

V.2.2. Etude de docking moléculaire

Pour prédire les modes d'interaction entre les composés cibles et l'anhydrase carbonique humaine IX et XII, des études de docking moléculaire ont été réalisées dans cette étude en utilisant le logiciel Molegro Virtual Docker.

V.2.2.1. Analyse de docking moléculaire

Les tableaux **V.14** et **V.15** résument les résultats du docking des ligands et de leurs complexes de Re(I) dans les sites actifs des ACH IX et XII.

Les figures **V.25** et **V.26** illustrent l'évaluation des energies d'interaction (**$E_{Plants\ score}$**) entre les protéines cibles identifiées et les composés de coumarines mono- et bivalents.

Tableau V.14 : Résultats du docking moléculaire générés par Molegro Virtual Docker (MVD) à l'aide de la fonction de score de Plants “Plants Score Function” et de l'algorithme MolDock Optimiser pour les ligands et leurs complexes de Re(I) dans le site actif de l'ACH IX (6QN2).

Compound	hCA IX				
	Plants Score (kcal/mol)	**Rerank Score (kcal/mol)**	**H-bond score (kcal/mol)**	**No. of H-bonds**	**H-bond interacting residues**
L_0'	-68,324	-67,877	-7,639	6	Asn62, Gln67, Gln92, Thr199
L_1'	-83,158	-75,839	-7,583	5	Gln92, Thr199, Thr200
L_2'	-84,729	-81,876	-7,959	4	Gln92, Thr199, Thr200
L_3'	**-85,503**	**-81,549**	**-7,896**	**4**	**Trp5, Gln92, Thr199**
ReL_0'	-69,964	-68,085	-6,574	5	Asn62, Gln67, Gln92, Thr199, Thr200
ReL_1'	-78,452	-92,028	-6,153	5	Asn62, Gln67, Gln92, Thr199
ReL_2'	-81,884	-78,328	-4,866	3	Gln92, Thr199, Thr200
ReL_3'	**-83,273**	**-85,497**	**-4,905**	**3**	**Thr199, Thr200**
bis-L_0'	-81,563	-91,688	-9,449	8	Arg60, Gln67, Thr69, Thr199, Thr200
bis-L_1'	**-95,125**	**-104,756**	**-12,582**	**6**	**Trp5, Gln92, Thr200**
bis-L_2'	-87,643	-95,495	-9,399	6	Trp5, Thr199, Thr200
bis-L_3'	-79,785	-111,806	-12,248	8	Trp5, Ser20, Gln67, Gln92, Thr199, Thr200
bis-ReL_0'	-83,751	-125,154	-9,275	6	Trp5, Gln92, Thr199, Thr200
bis-ReL_1'	**-84,951**	**-86,908**	**-5,739**	**6**	**Arg60, Thr199, Thr200**
bis-ReL_2'	-71,779	-95,074	-6,020	7	Trp5, Ser20, Gln92, Thr199, Thr200
bis-ReL_3'	-72,994	-109,594	-5,070	3	Trp5, Thr199, Thr200
J92-6QN2	-73,735	-95,008	-16,666	8	Trp5, Gln67, His94, His96, His119, Thr199

Tableau V.15 : Résultats du docking moléculaire générés par Molegro Virtual Docker (MVD) à l'aide de la fonction de score de Plants “Plants Score Function” et de l'algorithme MolDock Optimiser pour les ligands et leurs complexes de Re(I) dans le site actif de l'ACH XII (1JD0).

Compound	hCA XII				
	Plants Score (kcal/mol)	**Rerank Score (kcal/mol)**	**H-bond score (kcal/mol)**	**No. of H-bonds**	**H-bond interacting residues**
L_0'	-67,404	-70,558	-7,533	5	Asn62, Lys67, Gln92, Thr200
L_1'	-70,358	-85,814	-13,155	6	Trp5, Asn62, Thr199, Thr200
L_2'	-74,202	-95,947	-16,454	8	Trp5, Tyr20, Thr199, Thr200
L3'	**-75,683**	**-92,421**	**-11,005**	**5**	**Trp5, Thr199**
ReL_0'	-61,770	-65,240	-10,480	9	Lys67, Gln92, Ser132, Thr199, Thr200
ReL_1'	-73,068	-102,497	-8,381	5	Asn62, Lys67, Thr199
ReL_2'	-73,793	-96,836	-8,103	6	Asn62, Lys67, Thr199
ReL_3'	**-73,887**	**-92,521**	**-5,627**	**4**	**Trp5, Thr199, Thr200**
bis-L_0'	-73,106	-47,721	-12,694	11	Lys67, Ala131, Ser132, Thr199, Thr200
bis-L_1'	**-76,824**	**-97,956**	**-15,983**	**7**	**Thr91, Gln92, Thr199, Thr200**
bis-L_2'	-70,981	-53,498	-9,328	7	Trp5, Asn62, Thr91, Gln92, Thr199, Thr200
bis-L_3'	-68,233	-119,862	-9,064	6	Trp5, Tyr20, His119, Ser132, Ser135, Thr199, Thr200
bis-ReL_0'	-52,976	-109,156	-12,686	9	Thr91, Gln92, Ser132, Thr199, Thr200
bis-ReL_1'	**-64,998**	**-89,618**	**-10,803**	**7**	**Thr60, Lys67, Asn69, Gln92, Thr199**
bis-ReL_2'	-56.841	-66.968	-5.954	5	Lys67, Gln92, Lys170, Thr199, Thr200
bis-ReL_3'	-59,886	-75,321	-4,630	4	Trp5, Lys67, Ser132, Thr200
AZM-1JD0	-58,826	-58,099	-10,503	7	His94, His96, Thr199, Thr200

D'après les résultats des tableaux **V.14** et **V.15**, les 16 composés sélectionnés ont tous obtenu un bon score d'amarrage avec les cibles. Les scores de docking des 16 composés avec l'enzyme 6QN2 variaient de -68,324 à -95,125 kcal/mol, tandis que celles avec l'enzyme 1JD0 allaient de -52,976 à -76,824 kcal/mol.

La comparaison des énergies d'interaction entre les molécules examinées et les protéines cibles a montré que les ligands monovalents et bivalents présentent une affinité plus élevée pour les récepteurs 6QN2 et 1JD0 que leurs complexes de Re(I) correspondants. De plus, il a été démontré que les ligands bivalents présentaient une plus grande affinité de liaison avec le récepteur 6QN2 que leurs ligands monovalents respectifs. Une affinité plus élevée pour le récepteur 6QN2 a été observée pour les complexes bivalents bis-ReL0' et bis-ReL1' par rapport aux complexes monovalents correspondants ReL0' et ReL1', et pour les complexes monovalents ReL2' et ReL3' par rapport aux complexes bivalents correspondants bis-ReL2' et bis-ReL3'. Lorsqu'il s'agit de se lier au récepteur 1JD0, les ligands bivalents bis-L0' et bis-L1' ont une affinité plus élevée que leurs contreparties monovalentes, L0' et L1'. Une affinité plus élevée a été démontrée pour les ligands monovalents L2' et L3' par rapport à leurs ligands correspondants, bis-L2' et bis-L3'. Dans une plus grande mesure que leurs contreparties bivalentes, les complexes monovalents se lient au récepteur 1jd0.

L'affinité de liaison du ligand bivalent et du complexe est influencée par la longueur de l'espaceur alkyle entre le pharmacophore coumarine et le cycle 1,2,3-trizole. Généralement, les ligands bivalents et les complexes comportant un groupe méthylène (n=1) ont une plus grande affinité de liaison avec les récepteurs 6QN2 et 1JD0 que les ligands bivalents et les complexes contenant deux et trois groupes méthylène (n=2 et n=3), respectivement (**Figures V.25 et V.26**). L'extension du linker dans les composés monovalents a entraîné une augmentation considérable de l'affinité (**Figures V.25 et V.26**).

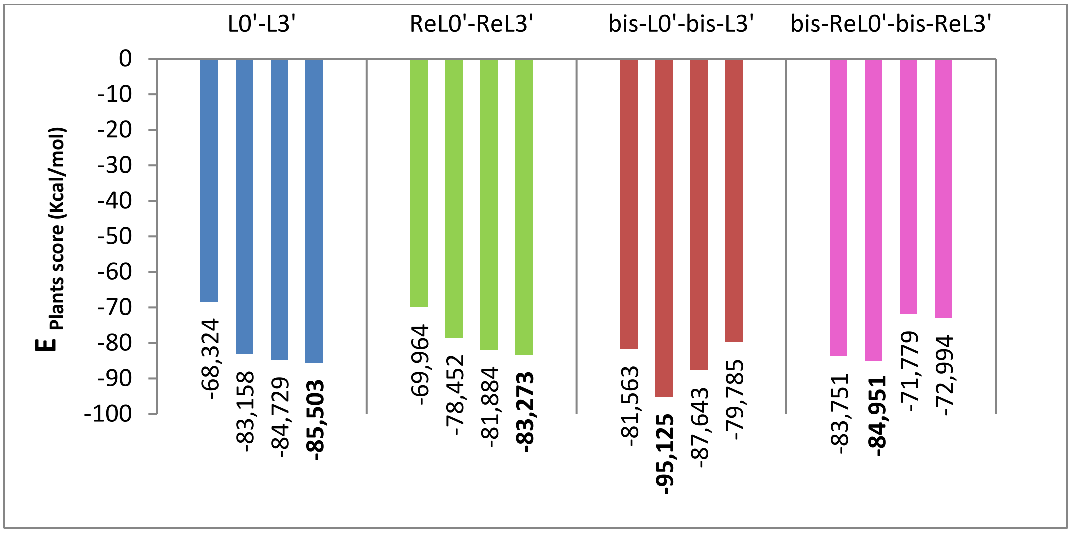


Figure V.25 : Évaluation des énergies d'interaction Plants score ($E_{Plants\ scores}$) des ligands et de leurs complexes de rhénium(I) tricarbonylés sur la structure cristalline de l'ACH IX (PDB ID :6QN2).

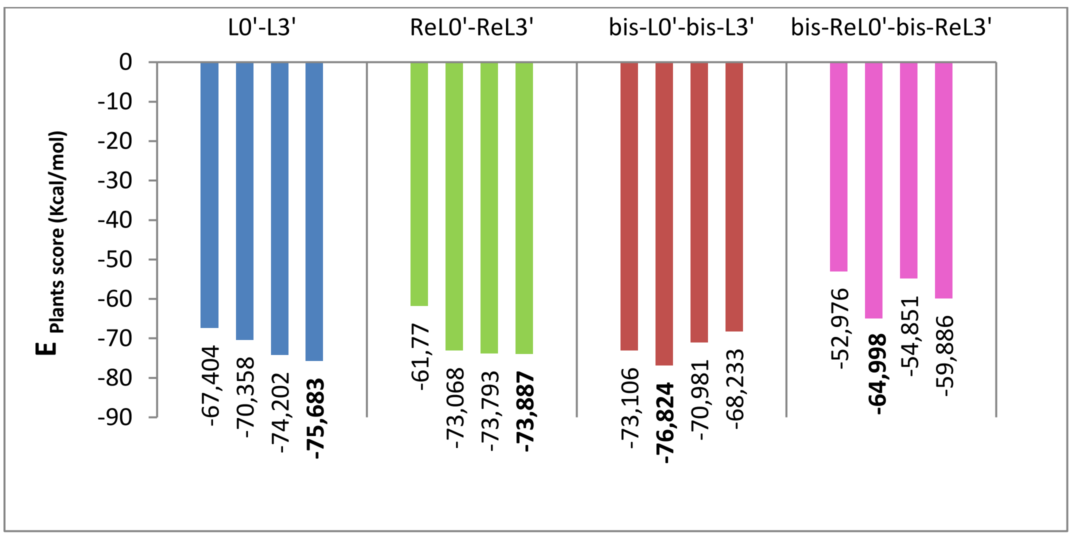


Figure V.26 : Évaluation des énergies d'interaction Plants score ($E_{Plants\ scores}$) des ligands et de leurs complexes de rhénium(I) tricarbonylés sur la structure cristalline de l'ACH XII (PDB ID :1JD0).

Le ligand **bis-L1'** présente l'affinité de liaison la plus élevée par rapport à l'affinité de liaison des complexes et des ligands avec les protéines cibles. La séquence globale de l'affinité de liaison est la suivante :

L3'> L2'>L1'>L0'
ReL3'>ReL2'>ReL1'>ReL0'
bis-L1'> bis-L2'> bis-L0'> bis-L3'
bis-ReL1'> bis-ReL0'> bis-ReL3'> bis-ReL2'

} **Selon l'enzyme 6QN2**

L3'> L2'>L1'>L0'
ReL3'>ReL2'>ReL1'>ReL0'
bis-L1'> bis-L0'> bis-L2'> bis-L3'
bis-ReL1'> bis-ReL3'> bis-ReL2'> bis-ReL0'
} **Selon l'enzyme 1JD0**

Sur la base des résultats obtenus pour l'isoforme IX de l'ACH, on peut observer que le ligand **L3'** présente la plus grande affinité de liaison parmi les ligands monovalents, avec une énergie de liaison de -85,503 kcal/mol. De même, on constate que le complexe **ReL3'** présente la plus forte affinité de liaison parmi les complexes métalliques monovalents, avec une énergie de liaison de -83,273 kcal/mol. Les composés bivalents, tels que le ligand bivalent **bis-L1'** (-95,125 kcal/mol) et le complexe bivalent **bis-ReL1'** (-84,951 kcal/mol), montrent les affinités de liaison les plus élevées parmi les composés bivalents.

Les interactions 3D et 2D des ligands sélectionnés, ainsi que du composé de référence, dans le site actif de récepteur 6QN2 ont été visualisées à l'aide des logiciels Molegro Virtual Docker et LigPlot+ (**Figures V.27-V.28**).

Le ligand de référence de l'enzyme 6qn2 (**J92-6QN2**) établit des interactions de liaison hydrogène avec les résidus Trp5, Gln67, His94, His96, His119 et Thr199. De plus, il forme une interaction de coordination entre l'atome d'azote du groupe sulfonamide et l'ion zinc **(Figure V.27A)**. En outre, des interactions hydrophobes sont observées entre le ligand de référence et les résidus His64, Asn62, Gln92, Pro202, Val131, Val121, Trp209, Leu198 et Leu135**(Figure V.28A)**.

Le ligand **L3'** présente une énergie de liaison hydrogène de -7,896 Kcal/mol et forme quatre interactions importantes de liaison hydrogène. En particulier, les deux atomes d'azote de l'anneau triazole forment deux liaisons hydrogène avec Trp5, avec des distances de liaison de 2,58 et 3,11 Å. De plus, l'atome d'oxygène du groupe coumarine forme une liaison hydrogène avec Gln92 à une distance de 2,92 Å, tandis que l'atome d'oxygène du groupe carbonyle (-C=O) dans l'anneau coumarine forme une liaison hydrogène avec Thr199 à une distance de 2,62 Å. En outre, une liaison de coordination est établie entre l'ion zinc et le groupe carbonyle (-C=O) dans l'anneau coumarine, avec une distance de 2,62 Å **(Figure V.27B)**. Des interactions hydrophobes sont observées avec les résidus d'acides aminés Pro202, Thr200, Pro201, Val19, Val207, Leu198, Trp209, Val143, Val121 et His94 **(Figure V.28B)**.

Le complexe **ReL3'** se lie avec une énergie de liaison H de -4,905 kcal/mol, où l'atome d'oxygène du groupe carbonyle (CO) interagit avec le résidu Thr200, et le groupe C=O de la coumarine interagit avec Thr199 et Thr200, résultant en deux interactions majeures de liaison H à différentes

distances **(Figure V.27C)**. De plus, neuf interactions hydrophobes ont été formées avec les acides aminés Val143, Leu198, Val121, Val131, Pro202, Pro201, Val19, Trp5 et His64 **(Figure V.28C)**.

Le ligand **bis-L1'** présente le meilleur score de -95,125 kcal/mol envers l'ACH IX et affiche la plus haute énergie de liaison hydrogène (-12,582 kcal/mol), entraînant la formation de six interactions significatives avec différents résidus d'acides aminés. Il forme quatre liaisons hydrogène entre les deux atomes d'azote du cycle triazole et les acides aminés Trp5 (3,06 et 3,11 Å) et Gln 92 (3,04 et 3,21 Å), une liaison hydrogène entre l'atome d'azote du cycle pyridine et l'acide aminé Thr200 (3,17 Å), ainsi qu'une liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du cycle coumarine et l'acide aminé Trp5 (2,60 Å) **(Figure V.27D)**. De plus, il présente dix interactions hydrophobes avec différents résidus d'acides aminés à différentes distances de liaison **(Figure V.28D)**.

Le complexe **bis-ReL1'** forme également six interactions majeures de liaison H avec Arg60 (4 liaisons à des distances de 2,93, 3,34, 3,14 et 2,86 Å), Thr199 (2,60 Å) et Thr200 (3,50 Å), ayant une énergie de liaison H de -5,739 kcal/mol. De plus, il montre une liaison de coordination entre le C=O du groupe coumarine et l'ion zinc complexé par les résidus d'histidine (His94, 96, 119) **(Figure V.27E)**. En outre, il établit des liaisons hydrophobes avec Trp209, Val143, Val207, Leu198, Ser197, Val121, Leu141, Leu91, Gln92, Val131 et Thr69 **(Figure V.28E)**.

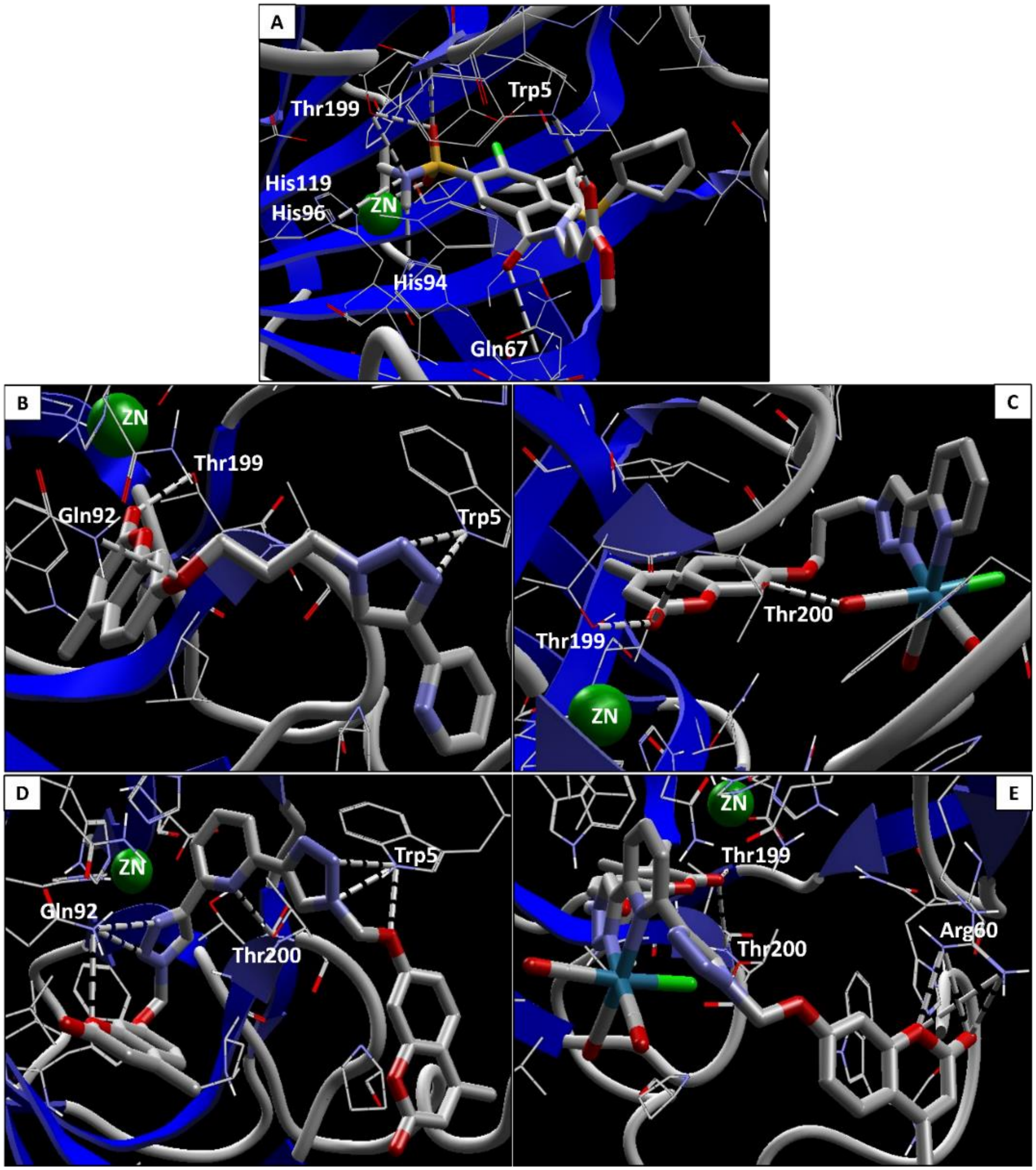


Figure V.27 : Interactions 3D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH IX (6QN2). (A) **Référence**, (B) **L3'**, (C) **ReL3'**, (D) **bis-L1'**, (E) **bis-ReL1'**.

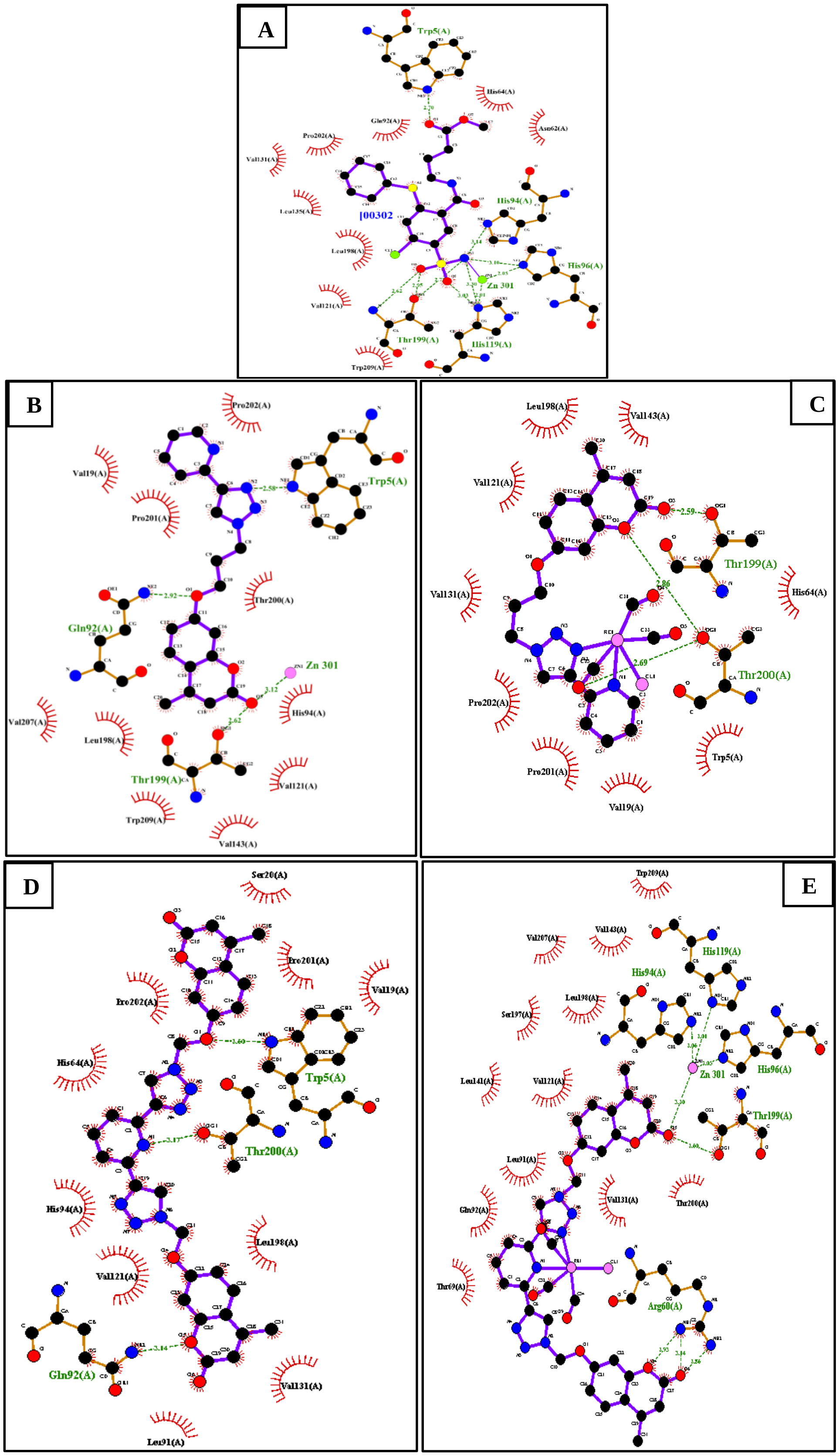


Figure V.28 : Interactions 2D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH IX (6QN2). (A) **Référence**, (B) **L3'**, (C) **ReL3'**, (D) **bis-L1'**, (E) **bis-ReL1'**.

En ce qui concerne l'isoforme XII de l'ACH, on a démontré que **L3'** a la plus grande affinité de liaison pour les ligands monovalents, avec une énergie de liaison de -75,683 kcal/mol. Par ailleurs, **ReL3'** présente l'affinité de liaison la plus élevée pour les complexes monovalents, avec une énergie de liaison de -75,887 kcal/mol. En ce qui concerne les composés bivalents, on a démontré que le **bis-L1'** (-76,824 kcal/mol) et le **bis-ReL1'** (-64,998 kcal/mol) ont une plus grande affinité de liaison pour les ligands et les complexes bivalents, respectivement.

Le ligand co-cristallisé, acétazolamide (AZA), se lie au site actif de l'ACH XII par deux liaisons hydrogène entre le Thr200 et les deux atomes d'azote de l'anneau thiadiazole. De plus, l'atome d'azote du groupe sulfonamide forme une liaison de coordination avec l'ion zinc. L'atome d'oxygène du groupe sulfonamide interagit avec Thr199 par deux liaisons hydrogène, tandis que l'atome d'azote du groupe sulfonamide interagit avec Thr199, His94 et His96 par trois liaisons hydrogène. En outre, quatre interactions hydrophobes ont été observées entre le composé 1JD0-ref et les résidus du site actif.

Le ligand **L3'** interagit avec le site actif en établissant des liaisons hydrogène avec Trp5 et Thr199, et en formant une liaison de coordination entre Zn^{+2} et l'atome d'oxygène de son cycle pyrone. En plus des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes ont également été observées entre le ligand et les résidus du site actif, notamment Trp209, Thr200, Leu198, Asn62, Val121, His64, Trp5, Tyr20, Pro201, Pro202.

Le complexe **ReL3'** se lie au Zn^{+2} par une liaison de coordination avec l'atome d'oxygène du cycle pyrone. Il forme également des liaisons hydrogène avec Trp5, Thr199 et Thr200, tandis qu'il établit des liaisons hydrophobes avec Val143, Thr200, Trp209, Val121, Leu198, Asn62, His64, Trp5, Pro202 et Pro201.

Le ligand **bis-L1'** a montré le meilleur score de docking par rapport aux autres, formant sept liaisons hydrogène avec Thr91 (2,91 Å), Gln92 (3,08 Å), Thr199 (trois liaisons à une distance de 2,96, 2,64 et 2,86 Å), Thr200 (deux liaisons à une distance de 2,92 et 3,07 Å) et formant une liaison de coordination entre l'ion zinc et l'atome d'oxygène du noyau pyrone. De plus, plusieurs interactions hydrophobes ont été observées entre le composé **bis-L1'** et les résidus du site actif, tels que Ala131, Leu141, Val121, Ser135, His94, Leu198, His96, Asn62, His64, Trp5, Trp209, qui ont stabilisé la liaison du composé **bis-L1'** dans le site actif de l'ACH XII.

Le complexe **bis-ReL1'** forme des liaisons hydrogène avec les résidus Arg60, Thr199, Thr200, ainsi que des liaisons hydrophobes avec les résidus Ser135, Ala131, Thr91, Leu141, Leu198, Val121, His94, Leu58 et Asn62.

Les poses de liaison en 3D et 2D du ligand de référence et des composés **L3'**, **ReL3'**, **bis-L1'** et **bis-ReL1'** ont été présentées respectivement dans les figures **V.29A-E** et **V.30A-E**

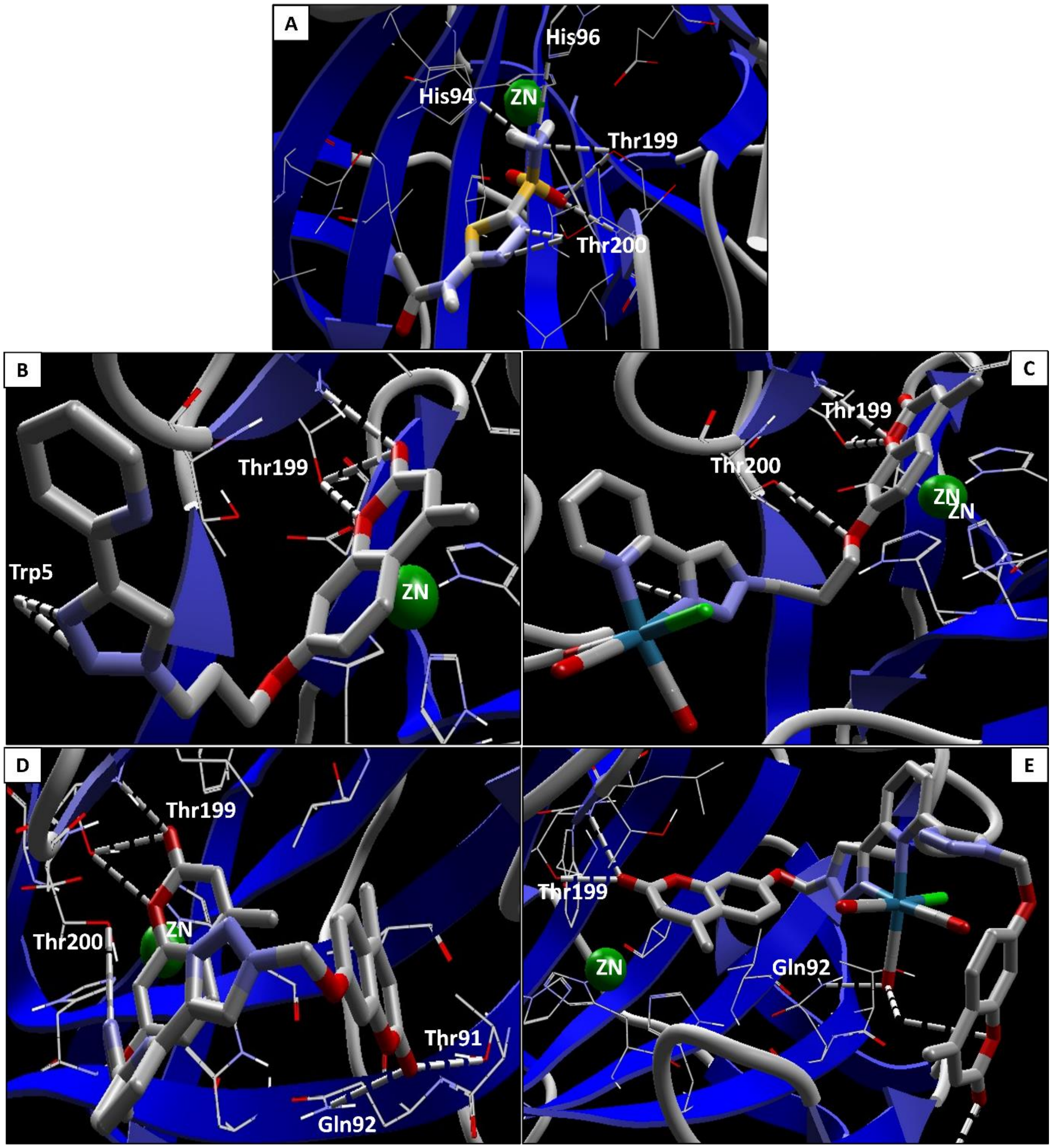


Figure V.29 : Interactions 3D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH XII (1JD0). (A) **Référence**, (B) **L3'**, (C) **ReL3'**, (D) **bis-L1'**, (E) **bis-ReL1'**.

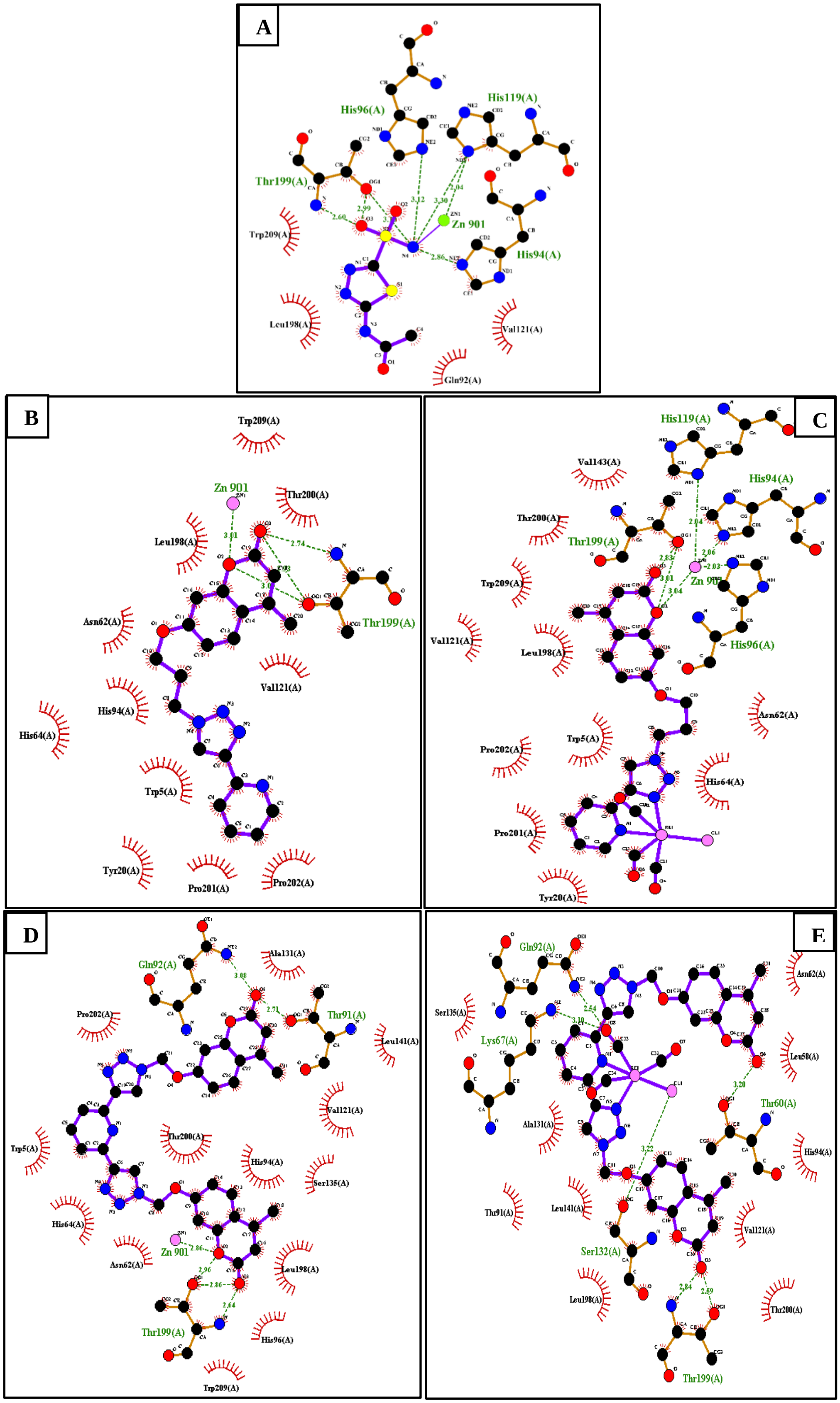


Figure V.30 : Interactions 2D des composés sélectionnés avec les résidus d'acides aminés et l'ion Zn^{2+} dans le site de liaison de l'isoenzyme de l'ACH XII (1JD0). (A) **Référence**, (B) **L3'**, (C) **ReL3'**, (D) **bis-L1'**, (E) **bis-ReL1'**.

Pour l'inhibition des ACs, il a été démontré que les coumarines peuvent être hydrolysées en acide E/Z-2-hydroxycinnamique par les ACH en raison de leur activité estérase[18]. L'hydrolyse du cycle lactone de la coumarine produit directement l'acide hydroxycinnamique dans la configuration Z, comme cela a été observé dans le complexe de rayons X d'un dérivé naturel de la coumarine avec l'ACH II (PDB ID : 3F8E)[19]. L'isomérisation vers la forme E (**Figure V.31**), qui est plus stable, a été observée pour la coumarine simple dans un complexe avec l'ACH II (PDB ID : 5BNL) [20]. Sur la base de ces recherches, les quatre structures ouvertes (configuration E et Z, avec deux possibilités différentes pour chaque configuration : l'ouverture d'un seul anneau de la coumarine et l'ouverture des deux anneaux de la coumarine) du ligand bis-coumarine "**bis-L1'**" (l'inhibiteur de l'AC le plus puissant parmi les composés de la série) ont été prises en compte dans les simulations d'amarrage [21–24].

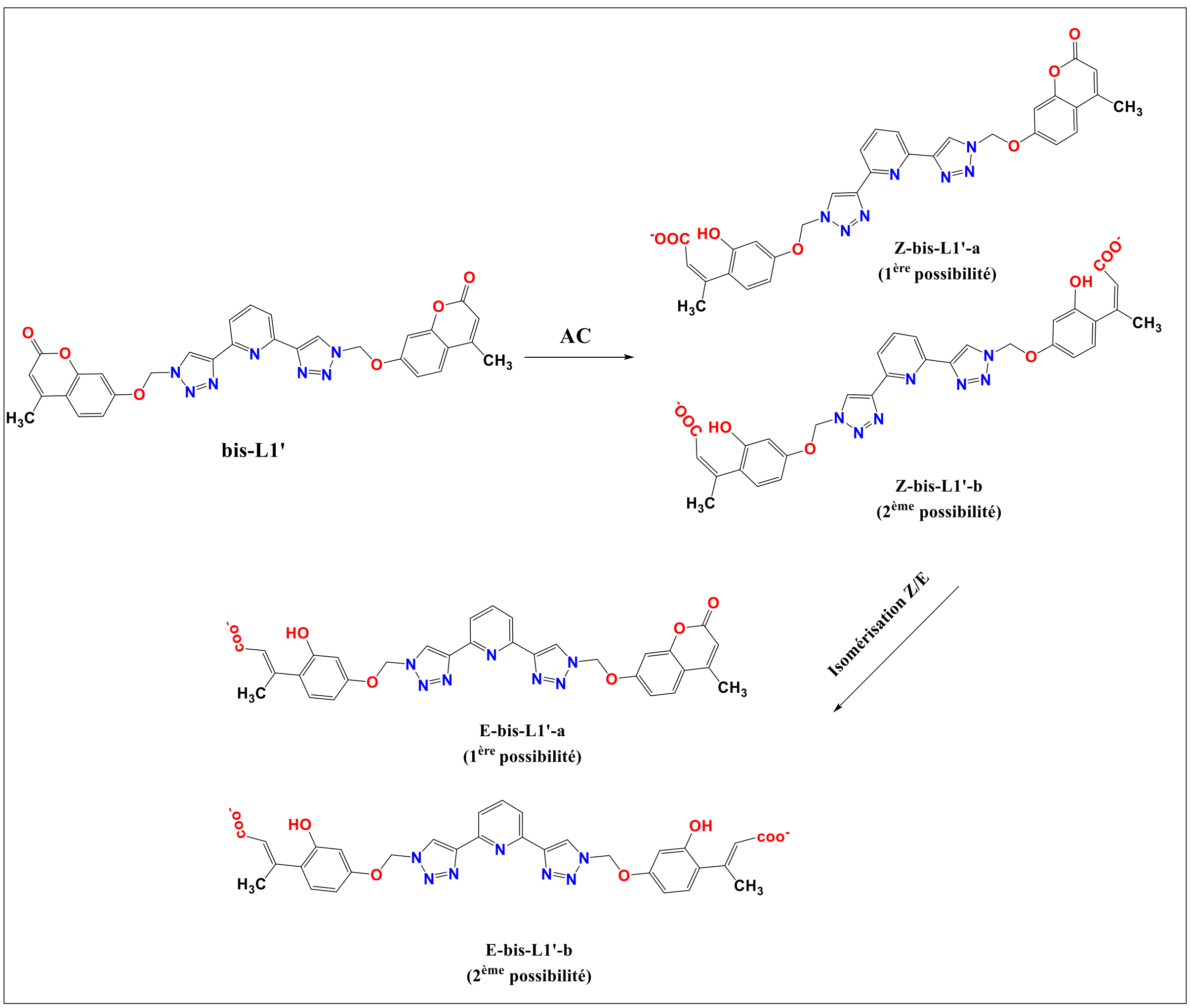


Figure V.31: Hydrolyse de la coumarine **bis-L1'** par l'ACH et isomérisation **Z/E** successive.

Tableau V.16 ***:*** Énergies d'interaction prédites par le docking pour la coumarine **bis-L1***'* (formes fermée et ouverte) avec l'ACH IX et XII (kcal/mol).

	Plants score (Kcal/mol)	
Composé	**hCA IX**	**hCA XII**
bis-L1'	-95,125	-76,824
Z-bis-L1'-a	-95,879	-63.110
Z-bis-L1'-b	-78,811	-61.007
E-bis-L1'-a	-101.210	-65.853
E-bis-L1'-b	-95,809	-68.324

Comme le montre le **tableau V.16**, les formes hydrolysées des composés ont montré des scores d'amarrage plus élevés contre l'ACH IX (c'est-à-dire **Z-bis-L1'-a**, **E-bis-L1'-a et E-bis-L1'-b**) par rapport à la coumarine **bis-L1'** (forme fermée). Les poses dockées des ligands dans le site catalytique de l'ACH IX (**Figure V.32**) montrent que le bis-coumarine **bis-L1'** sous sa forme hydrolysée ne se lie pas à l'ion zinc. Cette observation correspond aux résultats rapportés par De Luca et al et Agamennone et al dans leurs études antérieures [23,24].

La comparaison des poses arrimées des quatre ligands a montré que **Z-bis-L1'-a**, **Z-bis-L1'-b**, **E-bis-L1'-a** et **E-bis-L1'-b** occupent la cavité de l'ACH IX et créent des interactions favorables avec les résidus hydrophiles/hydrophobes qui sont essentiels pour la liaison.

Un mode de liaison comparable a été observé pour les formes hydrolysées **Z-bis-L1'-a** (panneau A), **Z-bis-L1'-b** (panneau B) **et E-bis-L1'-a** (panneau C), pour lequel l'atome d'azote de l'anneau pyridine interagit par une liaison hydrogène avec Thr200, tandis que les atomes d'azote de l'anneau triazole et l'atome d'oxygène du groupe coumarine forment des liaisons hydrogène avec Trp5. De plus, on constate que l'isomère **Z-bis-L1'-a** (panneau A) et l'isomère **E-bis-L1'-a** (panneau C) forment des liaisons hydrogène avec les résidus Gln92 et Val19. Par ailleurs, l'isomère **E-bis-L1'-b** (panneau D) forme des liaisons hydrogène avec les résidus Gln92, Asn62 et Gln67.

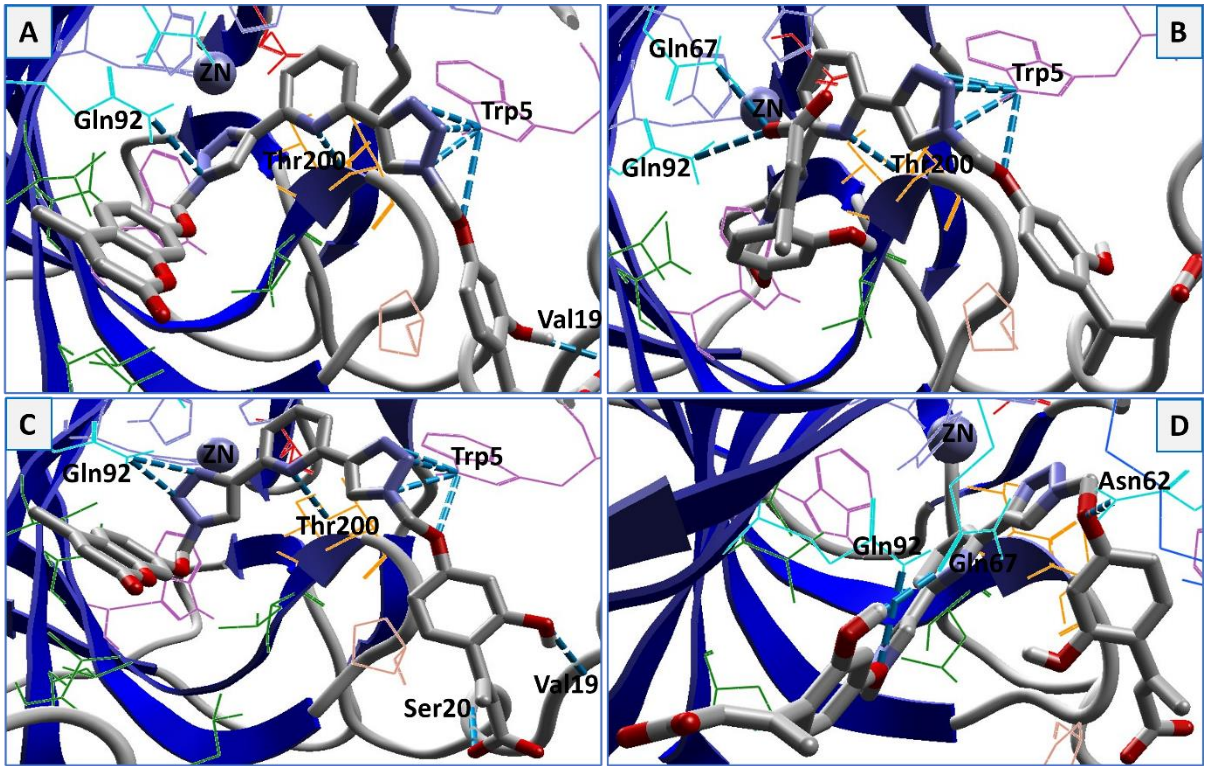


Figure V.32: Poses dockées du ligand **bis-L1'** dans les formes hydrolysées **Z** (panneau (**A** et **B**)) et **E** (panneau (**C** et **D**)) complexées avec l'ACH IX. Les résidus les plus pertinents sont représentés par des lignes.

Dans le cas de l'isoforme XII de l'ACH, les modes de liaison des formes hydrolysées (E et Z) du composé **bis-L1'** sont indiqués dans la figure **VI.33**. Les simulations de docking prédisent que les produits hydrolysés de **bis-L1'** sont situés à l'intérieur du site de liaison de l'AC XII, avec le groupe hydroxyle interagissant avec Thr199 et la partie carboxylate interagissant avec Zn^{2+} (formes **E**) (**Figure V.33** (panneau **C et D**)). En outre, les formes **Z** à l'intérieur du site catalytique ne coordonnent pas l'ion zinc et établissent des interactions essentiellement polaires avec les résidus Thr200, Thr91, Lys67, Asn69, Gln92, Trp5 et Ser132 (**Figure V.33** (panneau **A et B**).

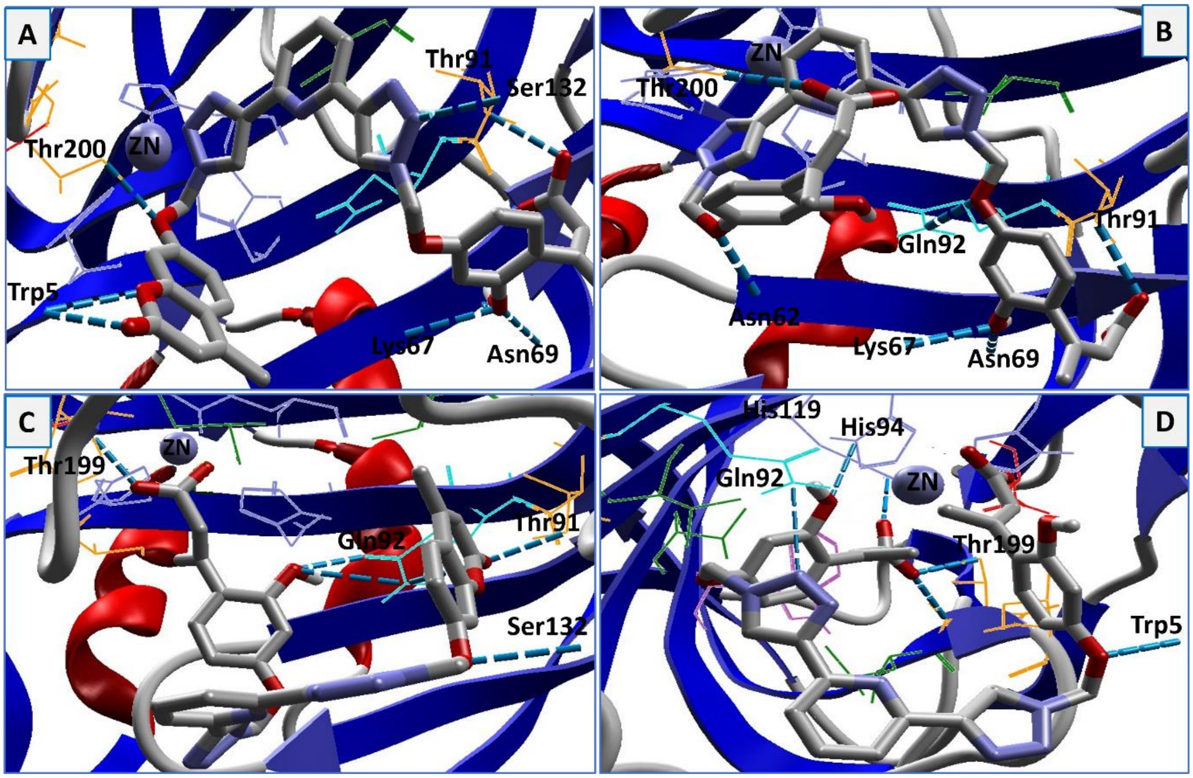


Figure V.33: Poses dockées du ligand **bis-L1'** dans les formes hydrolysées **Z** (panneau (**A** et **B**)) et **E** (panneau (**C** et **D**)) complexées avec l'ACH XII. Les résidus les plus pertinents sont représentés par des lignes.

Références :

(1) Aimene, Y.; Eychenne, R.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Novel Re(I) Tricarbonyl Coordination Compounds Based on 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole Derivatives Bearing a 4-Amino-Substituted Benzenesulfonamide Arm: Synthesis, Crystal Structure, Computational Studies and Inhibitory Activity against Carbonic Anhydrase I, II, and IX Isoforms†. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 773–782. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1585835.

(2) Aimene, Y.; Eychenne, R.; Rodriguez, F.; Mallet-Ladeira, S.; Saffon-Merceron, N.; Winum, J.-Y.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Benoist, E.; Seridi, A. Synthesis, Crystal Structure, Inhibitory Activity and Molecular Docking of Coumarins/Sulfonamides Containing Triazolyl Pyridine Moiety as Potent Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *Crystals* **2021**, *11* (9), 1076. https://doi.org/10.3390/cryst11091076.

(3) Demir, S.; Tinmaz, F.; Dege, N.; Ilhan, I. O. Vibrational Spectroscopic Studies, NMR, HOMO–LUMO, NLO and NBO Analysis of 1-(2-Nitrobenzoyl)-3,5-Diphenyl-4,5-Dihydro-1 H -Pyrazole with Use X-Ray Diffractions and DFT Calculations. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1108*, 637–648. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.057.

(4) Karrouchi, K.; Yousfi, E.; Sebbar, N.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Ouzidan, Y.; Ansar, M.; Mabkhot, Y.; Ghabbour, H.; Radi, S. New Pyrazole-Hydrazone Derivatives: X-Ray Analysis, Molecular Structure Investigation via Density Functional Theory (DFT) and Their High In-Situ Catecholase Activity. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18* (11), 2215. https://doi.org/10.3390/ijms18112215.

(5) Kaddouri, Y.; Abrigach, F.; Yousfi, E. B.; El Kodadi, M.; Touzani, R. New Thiazole, Pyridine and Pyrazole Derivatives as Antioxidant Candidates: Synthesis, DFT Calculations and Molecular Docking Study. *Heliyon* **2020**, *6* (1), e03185. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03185.

(6) Nabati, M.; Pournamdari, E.; Bodaghi-Namileh, V.; Dashti-Rahmatabadi, Y.; Sarshar, S. Substitution of Carbonyl Group of Ellagic Acid with Silanediol Group for Better Inhibition of VEGFR-2 Kinase Enzyme. *Adv. J. Chem.-Sect. B Nat. Prod. Med. Chem.* **2020**, *2* (2), 64–72. https://doi.org/10.33945/SAMI/AJCB.2020.2.5.

(7) Xavier, S.; Periandy, S.; Ramalingam, S. NBO, Conformational, NLO, HOMO–LUMO, NMR and Electronic Spectral Study on 1-Phenyl-1-Propanol by Quantum Computational Methods. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *137*, 306–320. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.039.

(8) Uzzaman, M.; Junaid, Md.; Uddin, M. N. Evaluation of Anti-Tuberculosis Activity of Some Oxotitanium(IV) Schiff Base Complexes; Molecular Docking, Dynamics Simulation and ADMET Studies. *SN Appl. Sci.* **2020**, *2* (5), 880. https://doi.org/10.1007/s42452-020-2644-0.

(9) Boudjedir, A.; Kraim, K.; Saihi, Y.; Attoui-Yahia, O.; Ferkous, F.; Khorief Nacereddine, A. A Computational Molecular Docking Study of Camptothecin Similars as Inhibitors for Topoisomerase 1. *Struct. Chem.* **2021**, *32* (2), 689–697. https://doi.org/10.1007/s11224-020-01633-6.

(10) D'Ambrosio, K.; Smaine, F.-Z.; Carta, F.; De Simone, G.; Winum, J.-Y.; Supuran, C. T. Development of Potent Carbonic Anhydrase Inhibitors Incorporating Both Sulfonamide and Sulfamide Groups. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (15), 6776–6783. https://doi.org/10.1021/jm300818k.

(11) Kurt, B. Z.; Dag, A.; Doğan, B.; Durdagi, S.; Angeli, A.; Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Sonmez, F. Synthesis, Biological Activity and Multiscale Molecular Modeling Studies of Bis-Coumarins as Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors with Effective Cytotoxicity against Hepatocellular Carcinoma. *Bioorganic Chem.* **2019**, *87*, 838–850. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.003.

(12) Xuan, G. S.; Zhan, J. H.; Zhang, A. M.; Li, W.; Zheng, K. Inhibition of Carbonic Anhydrase II by Sulfonamide Derivatives. *Pharm. - Int. J. Pharm. Sci.* **2021**, *76* (9), 412–415. https://doi.org/10.1691/ph.2021.1590.

(13) Zhang, Y.; Gilliam, A.; Maitra, R.; Damaj, M. I.; Tajuba, J. M.; Seltzman, H. H.; Thomas, B. F. Synthesis and Biological Evaluation of Bivalent Ligands for the CB1 Receptor. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (19), 7048–7060. https://doi.org/10.1021/jm1006676.

(14) Mack, E. T.; Snyder, P. W.; Perez-Castillejos, R.; Bilgiçer, B.; Moustakas, D. T.; Butte, M. J.; Whitesides, G. M. Dependence of Avidity on Linker Length for a Bivalent Ligand–Bivalent Receptor Model System. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 333–345. https://doi.org/10.1021/ja2073033.

(15) Krall, N.; Pretto, F.; Neri, D. A Bivalent Small Molecule-Drug Conjugate Directed against Carbonic Anhydrase IX Can Elicit Complete Tumour Regression in Mice. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3640. https://doi.org/10.1039/C4SC00685B.

(16) Akocak, S.; Alam, M. R.; Shabana, A. M.; Sanku, R. K. K.; Vullo, D.; Thompson, H.; Swenson, E. R.; Supuran, C. T.; Ilies, M. A. PEGylated Bis-Sulfonamide Carbonic Anhydrase Inhibitors Can Efficiently Control the Growth of Several Carbonic Anhydrase IX-Expressing Carcinomas. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (10), 5077–5088. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00492.

(17) Vitale, R. M.; Alterio, V.; Innocenti, A.; Winum, J.-Y.; Monti, S. M.; De Simone, G.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Comparison of Aliphatic Sulfamate/Bis-Sulfamate Adducts with

Isozymes II and IX as a Platform for Designing Tight-Binding, More Isoform-Selective Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (19), 5990–5998. https://doi.org/10.1021/jm900641r.

(18)Supuran, C. T. Carbonic Anhydrases: Novel Therapeutic Applications for Inhibitors and Activators. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7* (2), 168–181. https://doi.org/10.1038/nrd2467.

(19)Maresca, A.; Temperini, C.; Vu, H.; Pham, N. B.; Poulsen, S.-A.; Scozzafava, A.; Quinn, R. J.; Supuran, C. T. Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins Are a New Class of Suicide Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 3057–3062. https://doi.org/10.1021/ja809683v.

(20)Maresca, A.; Temperini, C.; Pochet, L.; Masereel, B.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Deciphering the Mechanism of Carbonic Anhydrase Inhibition with Coumarins and Thiocoumarins. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (1), 335–344. https://doi.org/10.1021/jm901287j.

(21)Petreni, A.; Osman, S. M.; Alasmary, F. A.; Almutairi, T. M.; Nocentini, A.; Supuran, C. T. Binding Site Comparison for Coumarin Inhibitors and Amine/Amino Acid Activators of Human Carbonic Anhydrases. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *226*, 113875. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113875.

(22)Buran, K.; Bua, S.; Poli, G.; Önen Bayram, F.; Tuccinardi, T.; T. Supuran, C. Novel 8-Substituted Coumarins That Selectively Inhibit Human Carbonic Anhydrase IX and XII. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (5), 1208. https://doi.org/10.3390/ijms20051208.

(23)Agamennone, M.; Fantacuzzi, M.; Carradori, S.; Petzer, A.; Petzer, J. P.; Angeli, A.; Supuran, C. T.; Luisi, G. Coumarin-Based Dual Inhibitors of Human Carbonic Anhydrases and Monoamine Oxidases Featuring Amino Acyl and (Pseudo)-Dipeptidyl Appendages: In Vitro and Computational Studies. *Mol. Basel Switz.* **2022**, *27* (22), 7884. https://doi.org/10.3390/molecules27227884.

(24)De Luca, L.; Mancuso, F.; Ferro, S.; Buemi, M. R.; Angeli, A.; Del Prete, S.; Capasso, C.; Supuran, C. T.; Gitto, R. Inhibitory Effects and Structural Insights for a Novel Series of Coumarin-Based Compounds That Selectively Target Human CA IX and CA XII Carbonic Anhydrases. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 276–282. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.061.

Conclusion générale

Une série de complexes organométalliques de rhénium (I) portant des pharmacophores benzènesulfonamides ou coumarines monovalents et bivalents ont été étudiés en tant qu'inhibiteurs des enzymes de l'anhydrase carbonique IX et XII en utilisant des calculs DFT et de docking moléculaire pour évaluer leurs propriétés de réactivité et de stabilité ainsi que leur affinité de liaison dans le site actif des deux enzymes. Les résultats des calculs DFT (paramètres géométriques et fréquences vibrationnelles) sont en excellent accord avec les données expérimentales. Les calculs TD-DFT ont indiqué que la présence du groupe méthylène $-(CH_2-)_n$ a un effet substantiel sur les bandes d'absorption des complexes.

Les calculs des orbitales moléculaires (indices globaux) montrent que les composés bivalents (ligands et complexes de Re(I) correspondants) sont plus réactifs que leurs homologues monovalents, ce qui implique qu'ils interagissent plus fortement avec les isoformes IX et XII de l'anhydrase carbonique. En outre, il est essentiel de souligner que l'existence du groupe méthylène $-(CH_2)_n-$ (n= 1, 2 ou 3) a une influence significative sur l'écart d'énergie HOMO-LUMO.

D'autre part, les résultats des études d'ancrage pour les benzènesulfonamides et les coumarines ont révélé que les ligands bivalents et leurs complexes de Re(I) correspondants ont une affinité de liaison plus élevée que les ligands monovalents et leurs complexes de Re(I) correspondants, ce qui indique que la présence du second pharmacophore des benzènesulfonamides ou des coumarines renforce la capacité des composés à interagir avec leurs récepteurs respectifs.

De plus, les ligands monovalents et bivalents ont présenté une affinité de liaison plus élevée que leurs complexes monovalents et bivalents respectifs. Les composés mono- et bivalents de benzènesulfonamides ont théoriquement montré une meilleure activité inhibitrice contre les anhydrases carboniques IX et XII que les composés mono- et bivalents de coumarines. Les benzènesulfonamides montrent que les composés **bis-L1** et **bis-L2** sont les ligands les plus prometteurs, tandis que le composé **bis-ReL1** est le meilleur candidat pour les complexes. De même, les coumarines indiquent que le composé **bis-L1'** est le meilleur candidat pour les ligands, tandis que le composé **bis-ReL1'** est le candidat le plus approprié pour les complexes. Ces résultats démontrent le potentiel élevé de ces composés à se lier aux protéines de l'ACH IX et XII.

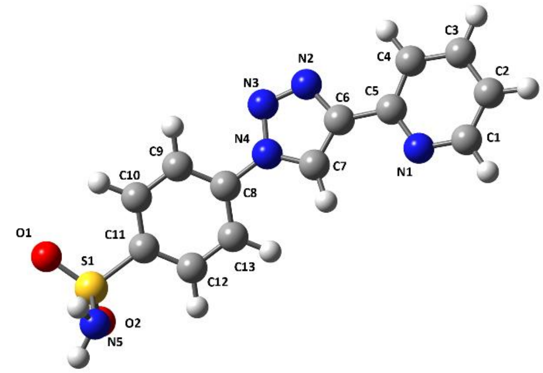
Par ailleurs, avec l'allongement du bras espaceur $-(CH_2)_n-$, les ligands bivalents ont montré une affinité initialement accrue puis diminuée, tandis que les ligands monovalents ont généralement augmenté leur affinité une fois que la longueur du bras espaceur était suffisamment longue. Cela indique également que la longueur du bras espaceur joue un rôle important dans la capacité des molécules à se lier aux récepteurs.

Les ligands bivalents ont montré une meilleure affinité de liaison pour les deux récepteurs que leurs composés monovalents correspondants lorsque le linker est constitué d'une ou deux unités de méthylène (n=1 ou 2). On peut en déduire que ces critères influencent le degré de liaison de ces molécules aux sites actifs des protéines pour permettre un certain niveau d'inhibition.

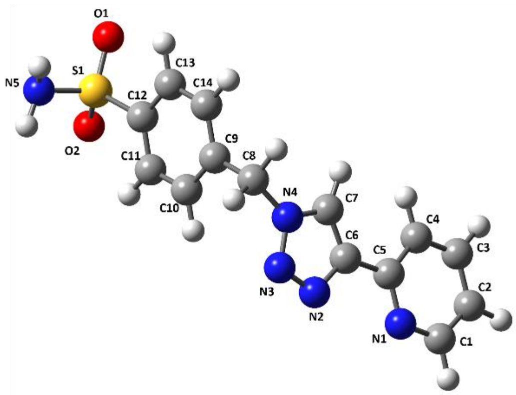
En outre, les études de docking ont révélé que les formes hydrolysées des composés ont affiché des scores d'amarrage plus élevés contre l'ACH IX par rapport à la forme fermée de la coumarine **bis-L1'**.

Enfin, sur la base de ces études in silico des ligands bivalents et de leurs complexes correspondants, il semble extrêmement prometteur de mener davantage d'expériences in vitro afin de produire des preuves expérimentales de leur action en tant qu'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique IX et XII. Nous tenterons également de réaliser des simulations de dynamique moléculaire pour évaluer la stabilité de l'interaction entre l'isoforme IX et XII de l’anhydrase carbonique et les composés chimiques les plus prometteurs identifiés.

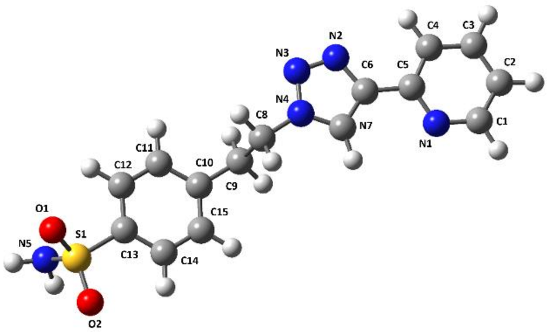
Annexe



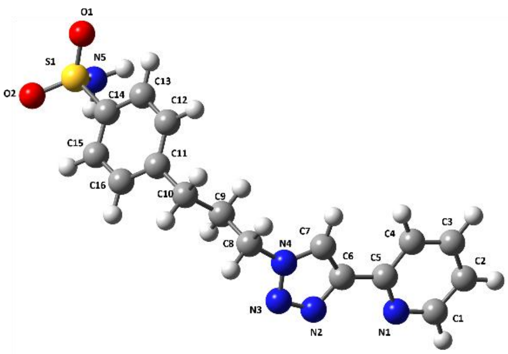
L$_0$



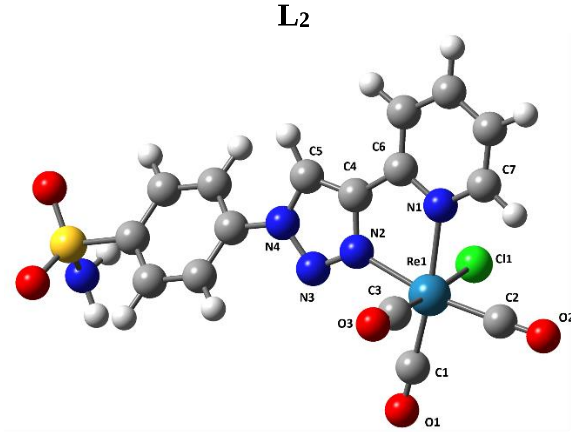
L$_1$



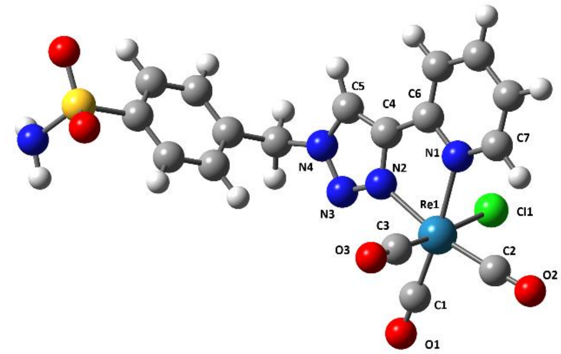
L$_2$



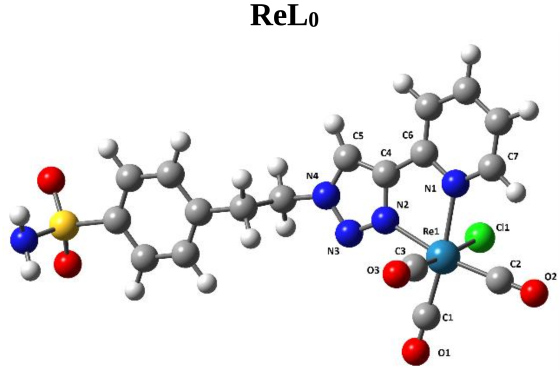
L$_3$



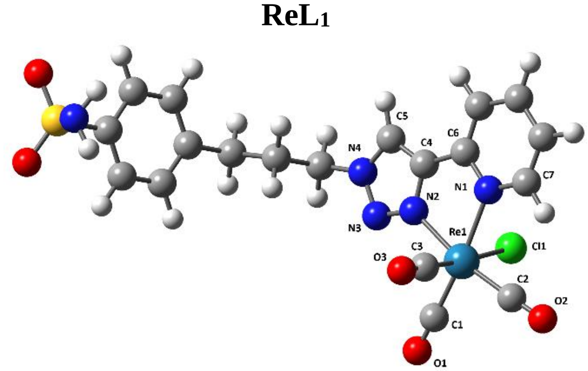
ReL$_0$



ReL$_1$

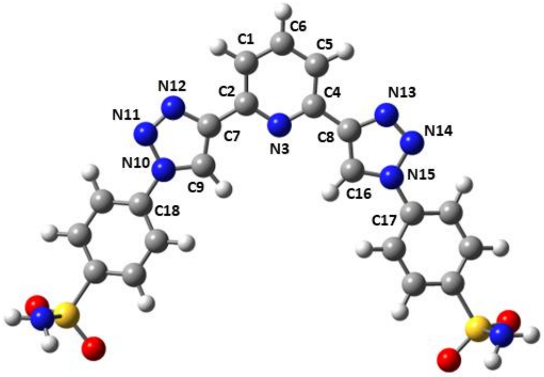


ReL$_2$

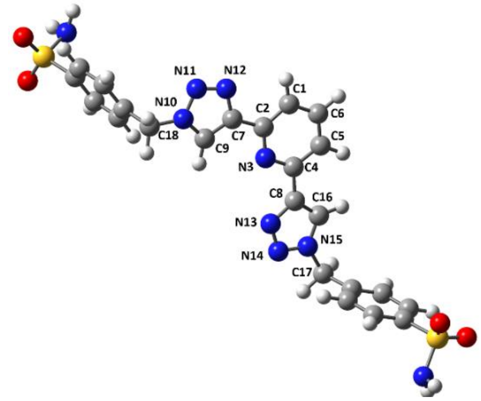


ReL$_3$

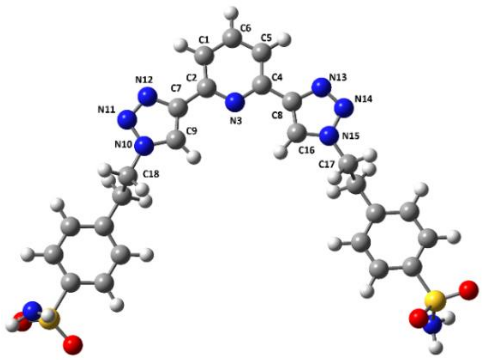
Figure S1 : Les géométries optimisées de **L0-ReL3** avec le schéma de numérotation des atomes.



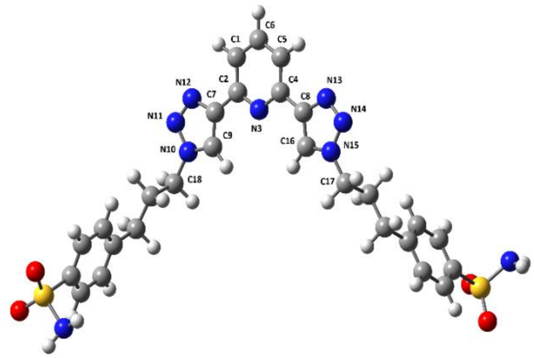
bis-L_0



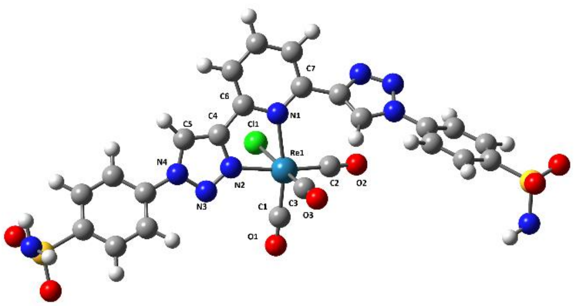
bis-L_1



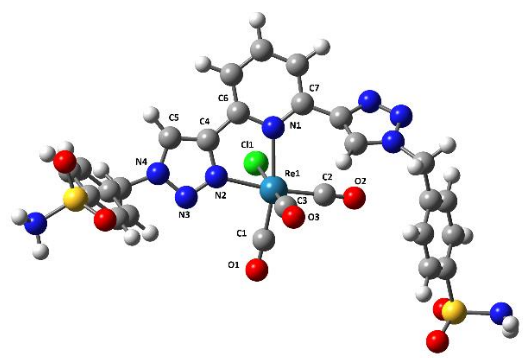
bis-L_2



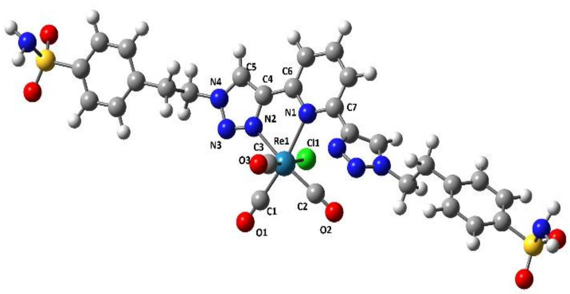
bis-L_3



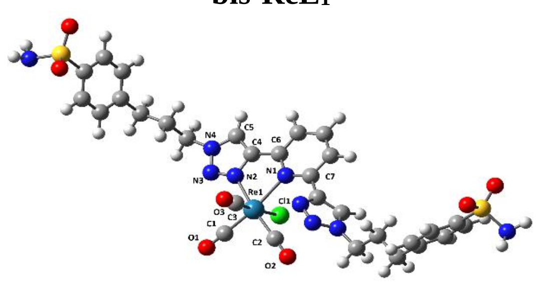
bis-ReL_0



bis-ReL_1



bis-ReL_2



bis-ReL_3

Figure S2 : Les géométries optimisées de **bis-L_0-bis-ReL_3** avec le schéma de numérotation des atomes.

Tableau S1 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **L0** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[a]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
N(2)-N(3)	1,295	1,300	1,314
N(3)-N(4)	1,369	1,365	1,357
N(4)-C(7)	1,360	1,358	1,349
N(2)-C(6)	1,372	1,371	1,366
C(6)-C(7)	1,378	1,380	1,364
C(8)-N(4)	1,418	1,421	1,429
C(6)-C(5)	1,466	1,468	1,469
Angles de liaison (º)			
C(6)-N(2)-N(3)	109,668	109,643	109,4
N(2)-N(3)-N(4)	107,411	107,376	106,5
N(3)-N(4)-C(7)	110,178	110,346	110,9
N(3)-N(4)-C(8)	120,268	120,388	120,3
N(2)-C(6)-C(5)	123,313	123,237	122,7
C(6)-C(5)-N(1)	116,002	116,084	115,4
C(9)-C(8)-N(4)	119,184	119,187	119,0
C(4)-C(5)-C(6)	121,018	121,099	121,1
Angles de torsion (º)			
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	179,618	-179,592	NA
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	179,999	179,963	NA
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,596	179,530	NA
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	179,708	179,343	NA

[a] **De la ref. [1] (chapitre "Résultats et discussions")**

Tableau S2 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **L1** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[a]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
N(2)-N(3)	1,299	1,304	1,313
N(3)-N(4)	1,360	1,354	1,343
N(4)-C(7)	1,354	1,352	1,343
N(2)-C(6)	1,372	1,371	1,363
C(6)-C(7)	1,384	1,386	1,376
C(8)-N(4)	1,457	1,462	1,467
C(6)-C(5)	1,473	1,473	1,467
Angles de liaison (º)			
C(6)-N(2)-N(3)	109,425	109,348	108,68
N(2)-N(3)-N(4)	107,702	107,633	107,35
N(3)-N(4)-C(7)	110,381	110,612	111,15
N(3)-N(4)-C(8)	119,742	120,180	119,61
N(2)-C(6)-C(5)	123,098	122,994	121,73
C(6)-C(5)-N(1)	117,050	117,014	116,37
C(9)-C(8)-N(4)	113,530	113,284	110,72
C(4)-C(5)-C(6)	120,631	120,777	121,20
Angles de torsion (º)			
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	179,841	179,739	NA
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	-178,002	-178,391	NA
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,493	-179,548	NA
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	-19,398	-5,869	NA

Tableau S3 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **L2** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[a]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
N(2)-N(3)	1,302	1,307	1,316
N(3)-N(4)	1,357	1,354	1,344
N(4)-C(7)	1,354	1,352	1,334
N(2)-C(6)	1,368	1,368	1,362
C(6)-C(7)	1,382	1,384	1,366
C(8)-N(4)	1,457	1,461	1,468
C(6)-C(5)	1,466	1,468	1,466
Angles de liaison (º)			
C(6)-N(2)-N(3)	109,369	109,269	108,69
N(2)-N(3)-N(4)	107,407	107,483	107,17
N(3)-N(4)-C(7)	110,733	110,759	110,79
N(3)-N(4)-C(8)	119,560	120,031	120,1
N(2)-C(6)-C(5)	123,347	123,278	123,1
C(6)-C(5)-N(1)	116,157	116,244	115,2
C(9)-C(8)-N(4)	112,074	111,978	111,3
C(4)-C(5)-C(6)	120,982	121,098	122,1
Angles de torsion (º)			
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	179,690	-179,695	NA
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	-176,434	176,793	NA
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,405	179,422	NA
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	-179,972	-179,730	NA

Tableau S4 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **L3** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(2)-N(3)	1,300	1,306
N(3)-N(4)	1,357	1,352
N(4)-C(7)	1,354	1,351
N(2)-C(6)	1,371	1,370
C(6)-C(7)	1,385	1,387
C(8)-N(4)	1,458	1,463
C(6)-C(5)	1,472	1,473
Angles de liaison (º)		
C(6)-N(2)-N(3)	109,414	109,304
N(2)-N(3)-N(4)	107,764	107,701
N(3)-N(4)-C(7)	110,375	110,573
N(3)-N(4)-C(8)	119,760	120,291
N(2)-C(6)-C(5)	123,148	123,154
C(6)-C(5)-N(1)	117,145	117,144
C(9)-C(8)-N(4)	112,389	112,256
C(4)-C(5)-C(6)	120,708	120,720
Angles de torsion (º)		
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	179,846	179,806
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	-176,358	-176,860
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,474	-179,552
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	-13,547	-2,840

Tableau S5 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **ReL0** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[a]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
Re(1)-C(1)	1,930	1,925	1,920
Re(1)-C(2)	1,927	1,927	1,916
Re(1)-C(3)	1,920	1,913	1,926
Re(1)-N(1)	2,241	2,243	2,202
Re(1)-N(2)	2,177	2,176	2,161
Re(1)-Cl(1)	2,522	2,560	2,4903
O(1)-C(1)	1,158	1,161	1,140
O(2)-C(2)	1,160	1,162	1,142
O(3)-C(3)	1,165	1,165	1,133
Angles de liaison (º)			
C(1)-Re(1)-C(2)	90,826	90,723	90,34
C(1)- Re(1)-C(3)	91,636	91,338	87,4
C(2)- Re(1)-C(3)	91,779	90,723	88,6
C(1)- Re(1)-N(2)	97,633	97,596	98,83
C(2)- Re(1)-N(2)	169,499	170,417	170,32
C(3)- Re(1)-N(2)	94,176	93,235	94,80
C(1)- Re(1)-N(1)	170,243	170,850	173,09
C(2)- Re(1)-N(1)	96,840	97,295	96,56
C(3)- Re(1)-N(1)	94,140	92,874	93,03
N(1)- Re(1)-N(2)	74,125	74,065	74,26
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,538	91,388	94,01
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,140	90,923	92,59
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,656	176,455	178,11
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,315	84,110	85,41
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,460	84,157	83,76
O(1)- C(1)-Re(1)	178,182	178,255	175,6
O(2)- C(2)-Re(1)	177,438	178,288	177,6
O(3)- C(3)-Re(1)	179,439	179,864	176,6
Angles de torsion (º)			
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	168,298	172,895	NA
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	178,905	179,089	NA
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	99,747	94,963	NA
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	173,832	177,961	NA
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-99,407	-95,415	NA
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	78,067	82,716	NA

Tableau S6 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **ReL1** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[a]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
Re(1)-C(1)	1,929	1,924	1,919
Re(1)-C(2)	1,927	1,927	1,917
Re(1)-C(3)	1,919	1,912	1,927
Re(1)-N(1)	2,243	2,244	2,2024
Re(1)-N(2)	2,179	2,176	2,1489
Re(1)-Cl(1)	2,521	2,561	2,4854
C(1)-O(1)	1,158	1,162	1,154
C(2)-O(2)	1,160	1,162	1,152
C(3)-O(3)	1,166	1,166	1,132
Angles de liaison (º)			
C(1)-Re(1)-C(2)	90,825	90,699	89,34
C(1)- Re(1)-C(3)	91,660	91,368	90,28
C(2)- Re(1)-C(3)	91,834	91,325	88,84
C(1)- Re(1)-N(2)	97,657	97,495	96,92
C(2)- Re(1)-N(2)	169,658	170,523	173,16
C(3)- Re(1)-N(2)	93,814	93,223	93,86
C(1)- Re(1)-N(1)	170,245	170,733	170,93
C(2)- Re(1)-N(1)	96,951	97,475	99,42
C(3)- Re(1)-N(1)	93,961	92,794	92,22
N(2)- Re(1)-N(1)	74,033	74,013	74,21
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,636	91,364	94,90
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,210	90,924	92,00
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,480	176,440	174,75
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,352	84,177	82,54
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,680	74,013	84,75
O(1)- C(1)-Re(1)	178,180	178,217	178,4
O(2)- C(2)-Re(1)	177,446	178,382	179,0
O(3)- C(3)-Re(1)	179,323	179,846	177,2
Angles de torsion (º)			
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	169,495	173,530	NA
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,598	179,516	NA
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	98,376	94,206	NA
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	174,950	177,877	NA
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,169	-94,765	NA
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	79,203	83,360	NA

Tableau S7 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **ReL2** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[a]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
Re(1)-C(1)	1,930	1,923	1,921
Re(1)-C(2)	1,927	1,927	1,917
Re(1)-C(3)	1,919	1,912	1,910
Re(1)-N(1)	2,242	2,244	2,201
Re(1)-N(2)	2,179	2,177	2,156
Re(1)-Cl(1)	2,522	2,562	2,4891
C(1)-O(1)	1,158	1,162	1,146
C(2)-O(2)	1,161	1,162	1,148
C(3)-O(3)	1,166	1,166	1,134
Angles de liaison (º)			
C(1)-Re(1)-C(2)	90,843	90,699	90,23
C(1)- Re(1)-C(3)	91,689	91,323	89,64
C(2)- Re(1)-C(3)	91,848	91,329	87,85
C(1)- Re(1)-N(2)	97,597	97,569	97,90
C(2)- Re(1)-N(2)	169,719	170,478	171,42
C(3)- Re(1)-N(2)	93,753	93,187	94,92
C(1)- Re(1)-N(1)	170,121	170,847	172,03
C(2)- Re(1)-N(1)	96,950	97,367	97,27
C(3)- Re(1)-N(1)	94,110	92,800	93,32
N(2)- Re(1)-N(1)	74,065	74,052	74,48
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,554	91,304	93,40
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,124	90,935	90,59
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,568	176,510	176,59
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,264	84,275	83,88
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,823	84,190	86,21
O(1)- C(1)-Re(1)	178,129	178,290	178,4
O(2)- C(2)-Re(1)	177,450	178,383	178,1
O(3)- C(3)-Re(1)	179,328	179,868	177,3
Angles de torsion (º)			
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	169,078	173,452	NA
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,648	179,591	NA
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	98,888	94,347	NA
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	174,639	177,616	NA
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,553	-94,844	NA
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	78,885	83,247	NA

Tableau S8 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **ReL3** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,929	1,925
Re(1)-C(2)	1,926	1,927
Re(1)-C(3)	1,919	1,911
Re(1)-N(1)	2,242	2,243
Re(1)-N(2)	2,179	2,176
Re(1)-Cl(1)	2,523	2,563
C(1)-O(1)	1,158	1,162
C(2)-O(2)	1,161	1,162
C(3)-O(3)	1,165	1,166
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	90,864	90,750
C(1)- Re(1)-C(3)	91,654	91,385
C(2)- Re(1)-C(3)	91,832	91,347
C(1)- Re(1)-N(2)	97,671	97,526
C(2)- Re(1)-N(2)	169,547	170,427
C(3)- Re(1)-N(2)	93,933	93,247
C(1)- Re(1)-N(1)	170,222	170,771
C(2)- Re(1)-N(1)	96,872	97,331
C(3)- Re(1)-N(1)	94,058	92,868
N(2)- Re(1)-N(1)	74,041	74,066
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,560	91,340
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,128	90,802
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,596	176,507
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,348	84,125
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,653	84,229
O(1)- C(1)-Re(1)	178,178	178,234
O(2)- C(2)-Re(1)	177,402	178,279
O(3)- C(3)-Re(1)	179,402	179,840
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	168,770	173,195
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,313	179,505
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	99,156	94,613
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	173,914	177,368
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,890	-95,076
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	78,551	83,140

Tableau S9 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L0** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,295	1,299
N(13)-N(14)	1,295	1,299
N(11)-N(10)	1,369	1,365
N(14)-N(15)	1,369	1,365
N(10)-C(18)	1,418	1,421
N(15)-C(17)	1,418	1,421
N(10)-C(9)	1,360	1,358
N(15)-C(16)	1,360	1,358
N(12)-C(7)	1,372	1,371
N(13)-C(8)	1,372	1,370
C(7)-C(9)	1,378	1,380
C(8)-C(16)	1,378	1,380
C(7)-C(2)	1,466	1,468
C(8)-C(4)	1,466	1,468
N(3)-C(2)	1,344	1,344
N(3)-C(4)	1,344	1,344
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,715	109,612
C(8)-N(13)-N(14)	109,714	109,620
N(12)-N(11)-N(10)	107,426	107,408
N(13)-N(14)-N(15)	107,433	107,383
N(11)-N(10)-C(9)	110,156	110,320
N(14)-N(15)-C(16)	110,143	110,348
N(11)-N(10)-C(18)	120,231	120,380
N(14)-N(15)-C(17)	120,230	120,363
N(12)-C(7)-C(2)	122,879	123,109
N(13)-C(8)-C(4)	122,887	123,140
C(7)-C(2)-N(3)	116,372	116,129
C(8)-C(4)-N(3)	116,371	116,106
C(2)-N(3)-C(4)	118,071	118,296
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	179,531	179,550
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	-179,536	-179,767
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	-179,622	179,148
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	-179,794	179,574
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	-179,501	-179,465
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	179,498	179,721
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	179,826	179,990
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	-179,865	-179,734

Tableau S10 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L1** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,301	1,306
N(13)-N(14)	1,299	1,304
N(11)-N(10)	1,360	1,353
N(14)-N(15)	1,359	1,354
N(10)-C(18)	1,459	1,467
N(15)-C(17)	1,458	1,463
N(10)-C(9)	1,353	1,352
N(15)-C(16)	1,354	1,351
N(12)-C(7)	1,368	1,367
N(13)-C(8)	1,372	1,370
C(7)-C(9)	1,382	1,384
C(8)-C(16)	1,384	1,386
C(7)-C(2)	1,466	1,468
C(8)-C(4)	1,473	1,473
N(3)-C(2)	1,342	1,344
N(3)-C(4)	1,340	1,343
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,304	109,328
C(8)-N(13)-N(14)	109,431	109,327
N(12)-N(11)-N(10)	107,351	107,367
N(13)-N(14)-N(15)	107,686	107,629
N(11)-N(10)-C(9)	110,786	110,892
N(14)-N(15)-C(16)	110,414	110,622
N(11)-N(10)-C(18)	119,602	120,021
N(14)-N(15)-C(17)	119,832	120,174
N(12)-C(7)-C(2)	123,566	123,324
N(13)-C(8)-C(4)	122,999	123,034
C(7)-C(2)-N(3)	115,651	115,996
C(8)-C(4)-N(3)	116,819	116,935
C(2)-N(3)-C(4)	118,608	118,588
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	-179,564	-179,845
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	179,701	179,781
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	-179,181	-179,999
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	-13,451	-6,543
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	179,316	179,735
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	-179,402	-179,572
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	-177,692	-178,759
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	178,547	178,296

Tableau S11 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L2** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,302	1,306
N(13)-N(14)	1,302	1,306
N(11)-N(10)	1,357	1,354
N(14)-N(15)	1,357	1,354
N(10)-C(18)	1,457	1,462
N(15)-C(17)	1,457	1,461
N(10)-C(9)	1,354	1,352
N(15)-C(16)	1,354	1,352
N(12)-C(7)	1,369	1,368
N(13)-C(8)	1,369	1,368
C(7)-C(9)	1,382	1,384
C(8)-C(16)	1,382	1,384
C(7)-C(2)	1,467	1,468
C(8)-C(4)	1,467	1,468
N(3)-C(2)	1,344	1,344
N(3)-C(4)	1,344	1,344
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,436	109,268
C(8)-N(13)-N(14)	109,425	109,264
N(12)-N(11)-N(10)	107,431	107,487
N(13)-N(14)-N(15)	107,425	107,489
N(11)-N(10)-C(9)	110,665	110,759
N(14)-N(15)-C(16)	110,686	110,755
N(11)-N(10)-C(18)	119,483	119,961
N(14)-N(15)-C(17)	119,533	120,047
N(12)-C(7)-C(2)	122,995	123,145
N(13)-C(8)-C(4)	123,023	123,147
C(7)-C(2)-N(3)	116,420	116,251
C(8)-C(4)-N(3)	116,411	116,259
C(2)-N(3)-C(4)	118,137	118,388
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	-179,626	-179,772
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	179,672	179,710
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	-179,592	179,351
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	-179,730	179,503
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	179,303	179,532
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	-179,383	-179,435
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	-176,750	-177,207
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	176,904	177,219

Tableau S12 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L3** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,302	1,307
N(13)-N(14)	1,302	1,307
N(11)-N(10)	1,357	1,353
N(14)-N(15)	1,357	1,353
N(10)-C(18)	1,458	1,463
N(15)-C(17)	1,458	1,463
N(10)-C(9)	1,354	1,351
N(15)-C(16)	1,354	1,351
N(12)-C(7)	1,369	1,367
N(13)-C(8)	1,369	1,367
C(7)-C(9)	1,382	1,385
C(8)-C(16)	1,382	1,385
C(7)-C(2)	1,467	1,468
C(8)-C(4)	1,467	1,468
N(3)-C(2)	1,344	1,345
N(3)-C(4)	1,344	1,345
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,429	109,234
C(8)-N(13)-N(14)	109,429	109,240
N(12)-N(11)-N(10)	107,433	107,516
N(13)-N(14)-N(15)	107,434	107,511
N(11)-N(10)-C(9)	110,668	110,744
N(14)-N(15)-C(16)	110,665	110,746
N(11)-N(10)-C(18)	119,537	120,098
N(14)-N(15)-C(17)	119,537	120,108
N(12)-C(7)-C(2)	122,996	123,199
N(13)-C(8)-C(4)	122,996	123,190
C(7)-C(2)-N(3)	116,450	116,236
C(8)-C(4)-N(3)	116,448	116,253
C(2)-N(3)-C(4)	118,138	118,407
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	-179,527	179,701
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	179,478	179,794
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	178,932	-179,876
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	-179,241	-179,763
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	179,267	-179,476
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	-179,211	-179,580
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	-177,134	177,359
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	177,198	177,385

Tableau S13 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL0** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	DFT	
Paramètres	**Phase gazeuse**	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,920	1,915
Re(1)-C(2)	1,937	1,933
Re(1)-C(3)	1,907	1,909
Re(1)-N(1)	2,336	2,317
Re(1)-N(2)	2,163	2,163
Re(1)-Cl(1)	2,518	2,557
C(1)-O(1)	1,158	1,162
C(2)-O(2)	1,158	1,161
C(3)-O(3)	1,172	1,167
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	89,394	89,172
C(1)- Re(1)-C(3)	91,325	91,150
C(2)- Re(1)-C(3)	92,176	92,592
C(1)- Re(1)-N(2)	95,791	95,401
C(2)- Re(1)-N(2)	169,960	171,466
C(3)- Re(1)-N(2)	96,282	94,512
C(1)- Re(1)-N(1)	167,938	168,613
C(2)- Re(1)-N(1)	99,980	100,837
C(3)- Re(1)-N(1)	95,851	93,781
N(2)- Re(1)-N(1)	73,832	73,996
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,693	91,986
C(2)- Re(1)-Cl(1)	88,818	89,039
C(3)- Re(1)-Cl(1)	176,832	176,486
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,455	83,615
N(1)- Re(1)-Cl(1)	81,013	82,852
O(1)- C(1)-Re(1)	178,311	178,223
O(2)- C(2)-Re(1)	178,650	177,268
O(3)- C(3)-Re(1)	177,190	178,981
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	153,802	160,936
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	178,396	178,607
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	108,769	102,222
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	171,931	174,853
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-112,942	-105,694
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	66,613	73,298

Tableau S14 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL1** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,916	1,915
Re(1)-C(2)	1,927	1,934
Re(1)-C(3)	1,923	1,907
Re(1)-N(1)	2,320	2,313
Re(1)-N(2)	2,171	2,163
Re(1)-Cl(1)	2,529	2,562
C(1)-O(1)	1,160	1,162
C(2)-O(2)	1,162	1,160
C(3)-O(3)	1,163	1,167
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	88,739	89,419
C(1)- Re(1)-C(3)	91,480	91,064
C(2)- Re(1)-C(3)	92,126	92,913
C(1)- Re(1)-N(2)	95,029	95,645
C(2)- Re(1)-N(2)	172,585	170,884
C(3)- Re(1)-N(2)	94,155	94,562
C(1)- Re(1)-N(1)	167,494	168,759
C(2)- Re(1)-N(1)	101,984	100,261
C(3)- Re(1)-N(1)	94,498	94,111
N(2)- Re(1)-N(1)	73,610	74,017
C(1)- Re(1)-Cl(1)	92,815	91,786
C(2)- Re(1)-Cl(1)	90,307	88,561
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,109	176,804
N(2)- Re(1)-Cl(1)	80,841	82,832
N(1)- Re(1)-Cl(1)	73,610	83,720
O(1)- C(1)-Re(1)	178,032	178,200
O(2)- C(2)-Re(1)	177,348	176,794
O(3)- C(3)-Re(1)	179,132	179,133
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	163,791	159,319
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,923	178,452
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	102,128	103,085
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	173,814	174,979
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-103,071	-106,967
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	75,434	72,098

Tableau S15 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL2** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,915	1,912
Re(1)-C(2)	1,928	1,931
Re(1)-C(3)	1,922	1,911
Re(1)-N(1)	2,320	2,313
Re(1)-N(2)	2,168	2,165
Re(1)-Cl(1)	2,529	2,568
C(1)-O(1)	1,160	1,164
C(2)-O(2)	1,161	1,161
C(3)-O(3)	1,163	1,165
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	88,995	89,409
C(1)- Re(1)-C(3)	91,490	91,236
C(2)- Re(1)-C(3)	91,996	91,959
C(1)- Re(1)-N(2)	94,994	95,241
C(2)- Re(1)-N(2)	172,284	172,163
C(3)- Re(1)-N(2)	94,495	94,239
C(1)- Re(1)-N(1)	167,491	168,491
C(2)- Re(1)-N(1)	101,708	100,863
C(3)- Re(1)-N(1)	94,553	93,564
N(2)- Re(1)-N(1)	73,641	73,988
C(1)- Re(1)-Cl(1)	92,860	91,994
C(2)- Re(1)-Cl(1)	90,233	89,620
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,147	176,419
N(2)- Re(1)-Cl(1)	80,768	82,980
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,986	83,927
O(1)- C(1)-Re(1)	177,966	178,121
O(2)- C(2)-Re(1)	177,756	177,197
O(3)- C(3)-Re(1)	179,219	179,514
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	162,481	163,483
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,662	178,796
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	102,794	100,465
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	173,329	175,617
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-104,527	-103,833
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	74,171	75,227

Tableau S16 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL3** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,915	1,912
Re(1)-C(2)	1,928	1,931
Re(1)-C(3)	1,922	1,911
Re(1)-N(1)	2,317	2,313
Re(1)-N(2)	2,170	2,165
Re(1)-Cl(1)	2,532	2,569
C(1)-O(1)	1,160	1,164
C(2)-O(2)	1,161	1,161
C(3)-O(3)	1,163	1,165
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	88,982	89,401
C(1)- Re(1)-C(3)	91,449	91,238
C(2)- Re(1)-C(3)	92,058	91,910
C(1)- Re(1)-N(2)	94,993	95,210
C(2)- Re(1)-N(2)	172,288	172,087
C(3)- Re(1)-N(2)	94,440	94,411
C(1)- Re(1)-N(1)	167,446	168,432
C(2)- Re(1)-N(1)	101,697	100,948
C(3)- Re(1)-N(1)	94,706	93,545
N(2)- Re(1)-N(1)	73,652	73,935
C(1)- Re(1)-Cl(1)	92,767	91,981
C(2)- Re(1)-Cl(1)	90,203	89,561
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,250	176,475
N(2)- Re(1)-Cl(1)	80,741	83,028
N(1)- Re(1)-Cl(1)	83,018	83,867
O(1)- C(1)-Re(1)	177,972	178,091
O(2)- C(2)-Re(1)	177,605	177,164
O(3)- C(3)-Re(1)	179,200	179,589
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	162,328	163,499
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,444	178,457
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	103,244	100,836
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	172,884	174,630
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-104,586	-103,865
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	74,051	75,305

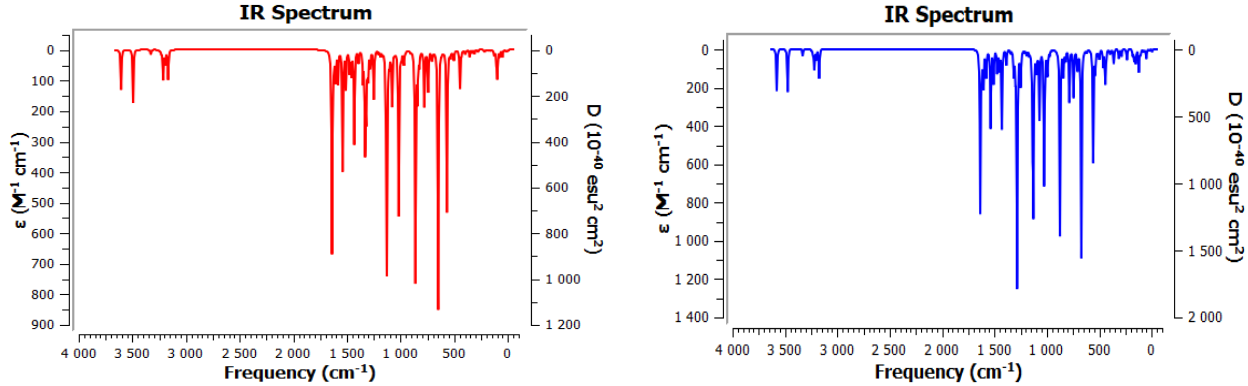
Tableau S17 : Fréquences vibrationnelles calculées sélectionnées [cm^{-1}] pour les ligands (**L0-bis-L3**) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse					**Solvant MeOH**				
Ligand	**$\nu_{as}(NH_2)$**	**$\nu_s(NH_2)$**	**ν(C=C) aromatique**	**ν(C=C) triazole**	**ν(N=N)**	**$\nu_{as}(NH_2)$**	**$\nu_s(NH_2)$**	**ν(C=C) aromatique**	**ν(C=C) triazole**	**ν(N=N)**
L_0	3607,48	3495,58	1656,59 1651,87 1641,08	1596,06	1405,76	3580,53	3476,15	1652,80 1648,11 1640,03	1592,10	1399,71
L_1	3628,36	3508,22	1657,41 1647,76 1631,45	1592,29	1403,12	3600,42	3309,04	1654,15 1645,72 1630,33	1590,68	1399,15
L_2	3605,93	3494,12	1657,39 1653,26 1632,32	1593,15	1401,31	3576,68	3472,86	1652,96 1649,06 1629,41	1589,08	1398,89
L_3	3625,82	3506,18	1656,17 1647,89 1628,58	1590,40	1400,92	3597,31	3490,10	1651,08 1645,68 1625,57	1589,21	1398,97
bis-L_0	3607,93 3607,53	3496,05 3495,55	1658,36 1654,88 1653,88	1607,03 1587,89	1394,97	3580,69 3579,14	3476,47 3474,48	1654,72 1650,85 1649,29	1602,21 1583,28	1387,82
bis-L_1	3606,10 3605,81	3494,31 3493,85	1658,76 1658,62 1649,41	1595,05 1586,46	1408,73	3580,39 3577,93	3476,11 3474,03	1655,60 1655,54 1646,29	1592,07 1584,73	1378,78
bis-L_2	3604,78 3604,60	3493,33 3493,03	1657,73 1654,91 1632,76	1603,36 1584,13	1390,70	3577,86 3577,73	3473,76 3473,73	1653,10 1652,83 1650,57	1598,58 1580,09	1382,39
bis-L_3	3604,74 3604,71	3493,20 3493,18	1657,44 1657,27 1654,87	1603,53 1584,39	1393,42	3577,31 3575,39	3473,45 3471,43	1652,80 1652,11 1650,41	1598,01 1579,80	1391,68

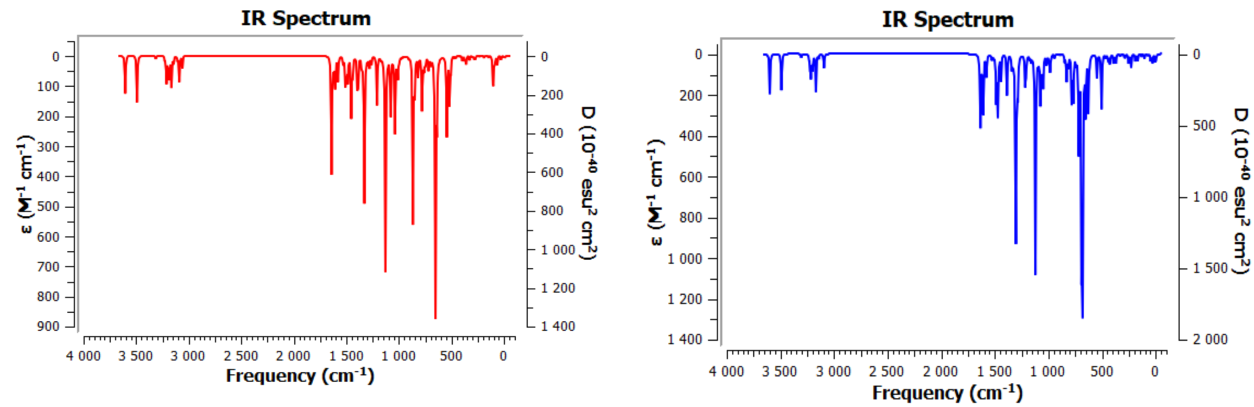
Tableau S18 : Fréquences vibrationnelles ν(CO) calculées sélectionnées [cm^{-1}] pour les complexes (**ReL0-bis-ReL3**) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	IR (ν in cm^{-1})	
	Groupes carbonyle ν(CO)	
	Calculé	
Complexe	**Phase gazeuse**	**Solvant MeOH**
ReL_0	2111,79 2042,07 2013,50	2091,72 1985,53 1969,05
ReL_1	2111,13 2040,49 2010,47	2091,06 1983,66 1966,89
ReL_2	2111,17 2040,45 2010,53	2090,85 1983,63 1966,14
ReL_3	2110,81 2039,66 2010,96	2090,70 1983,15 1966,09
bis-ReL_0	2114,13 2049,38 1975,61	2092,35 1991,28 1961,58
bis-ReL_1	2107,40 2029,30 2017,20	2092,51 1991,39 1958,90
bis-ReL_2	2107,98 2030,50 2018,99	2090,96 1983,83 1967,59
bis-ReL_3	2108,12 2030,11 2019,84	2090,87 1983,74 1967,58

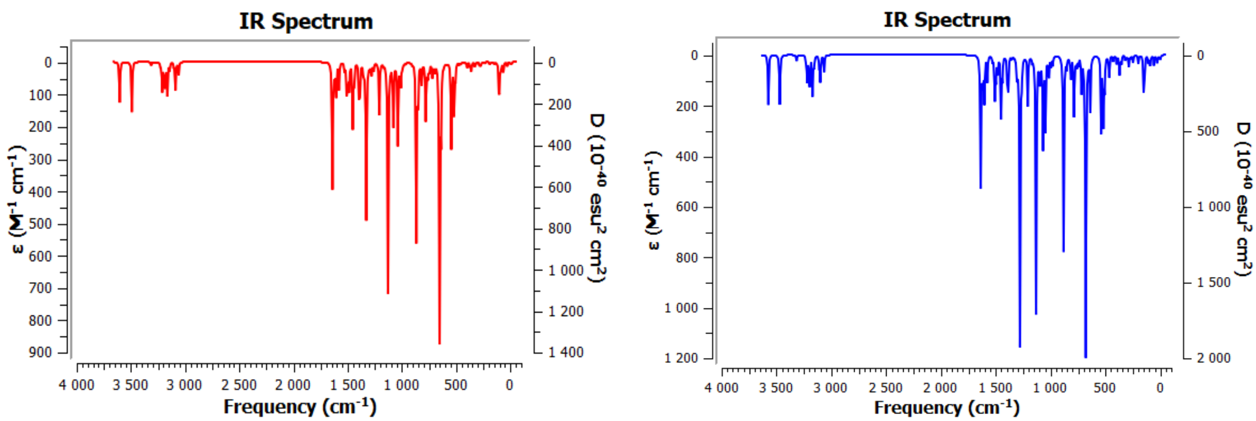
L0



L1



L2



L3

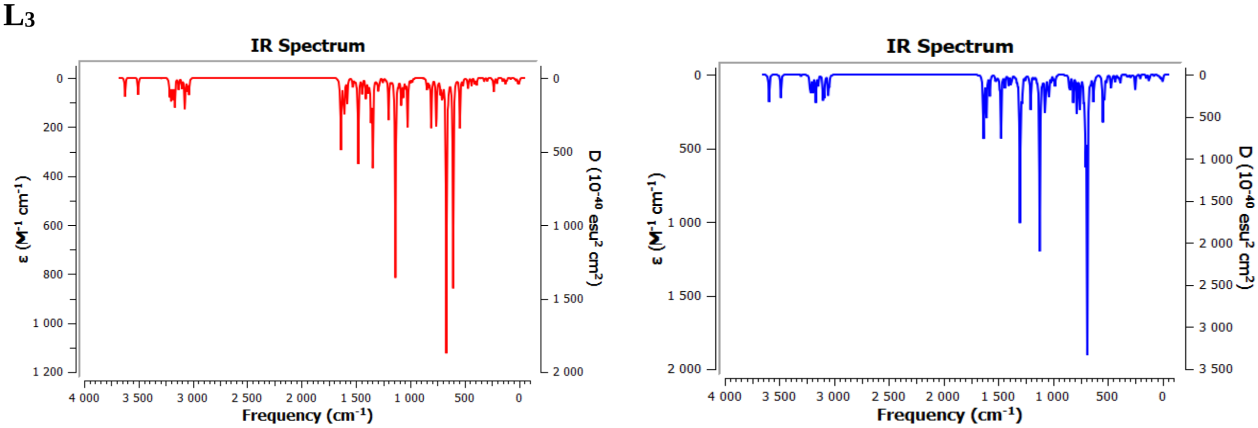
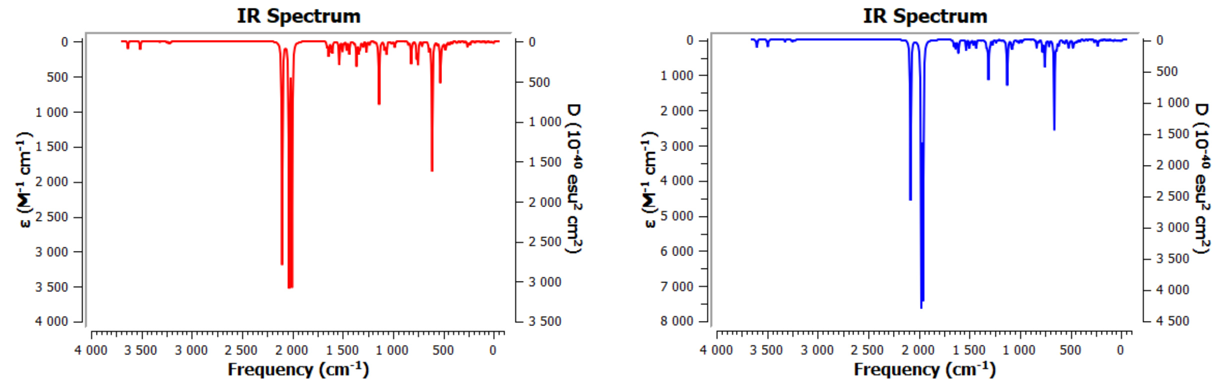
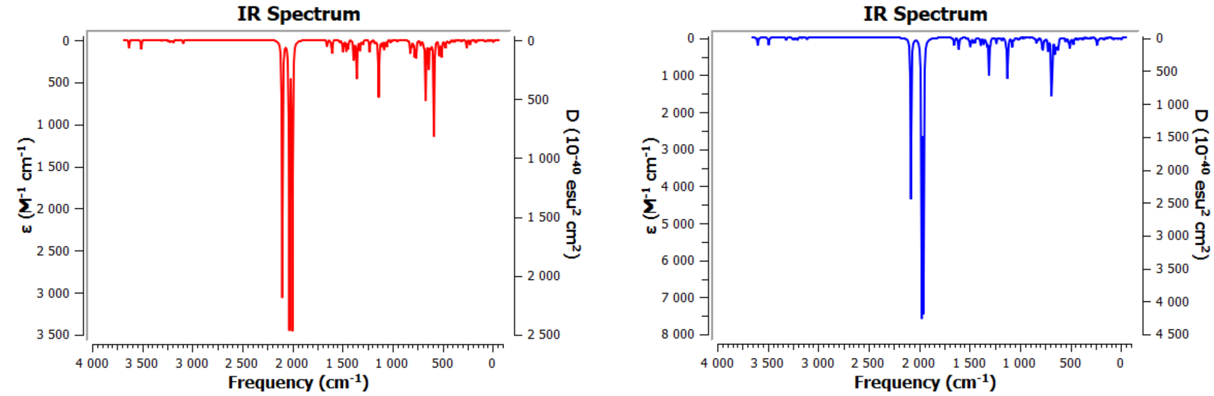


Figure S3 : Spectres IR simulés de **L0**, **L1**, **L2** et **L3** obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

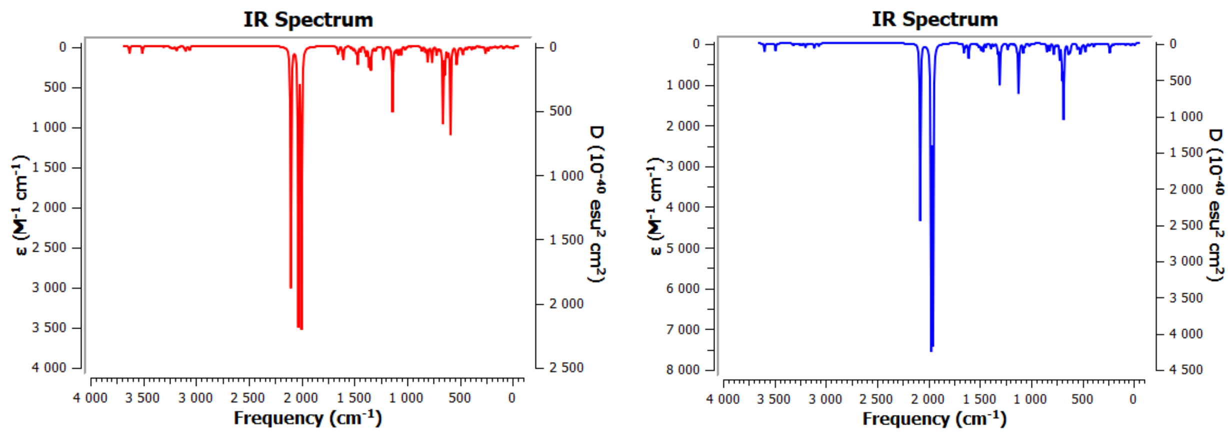
ReL0



ReL1



ReL2



ReL3

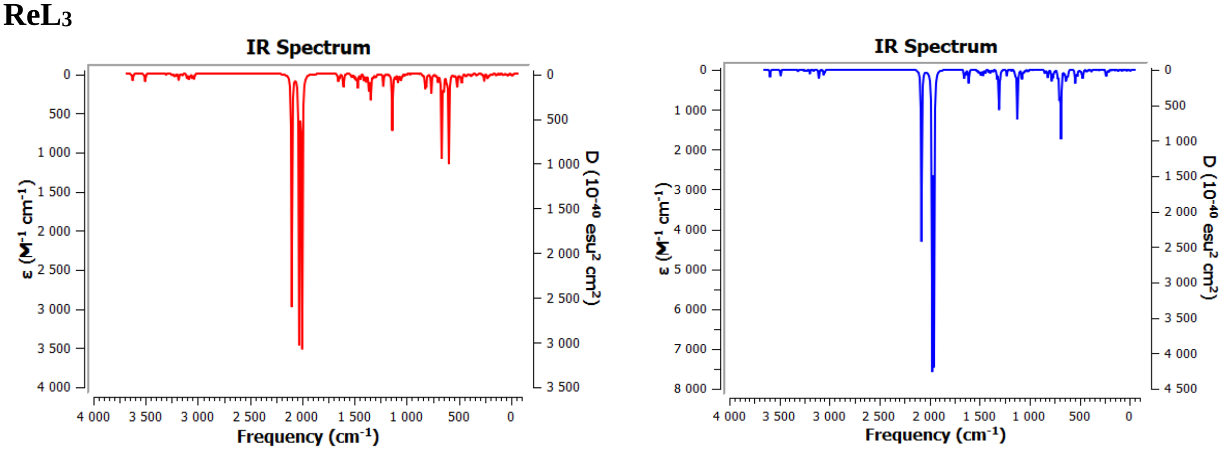
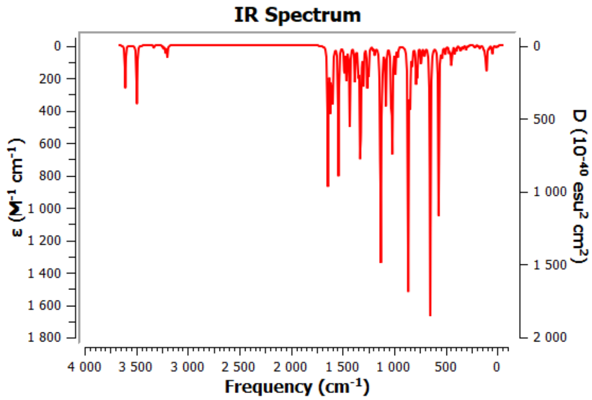
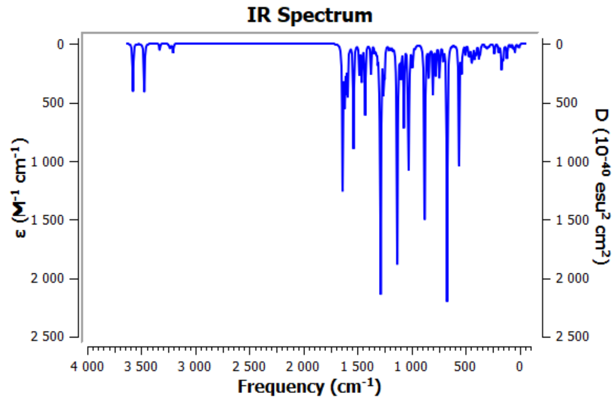


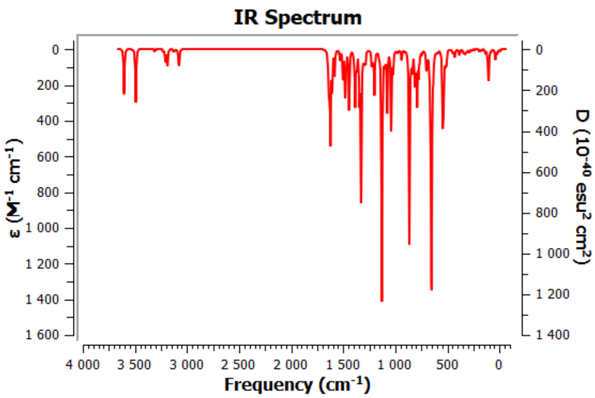
Figure S4 : Spectres IR simulés de **ReL0, ReL1, ReL2 et ReL3** obtenus par la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

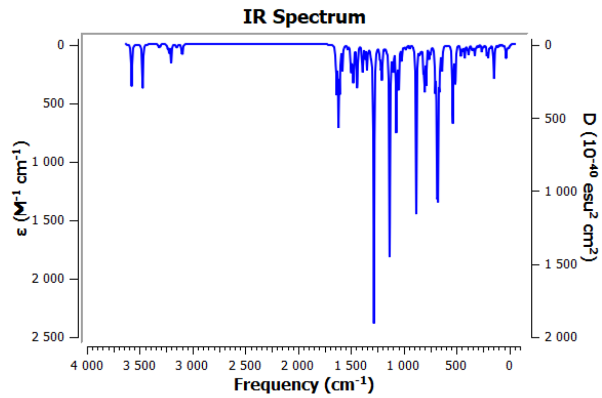
bis-L₀



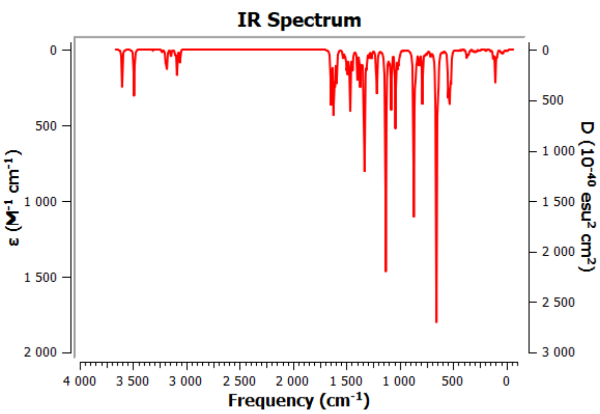


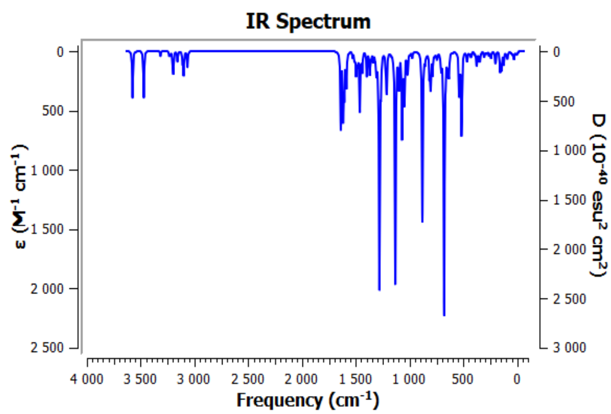
bis-L₁



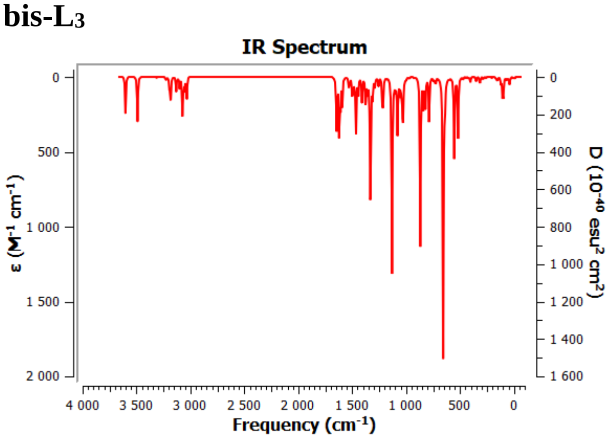


bis-L₂





bis-L₃



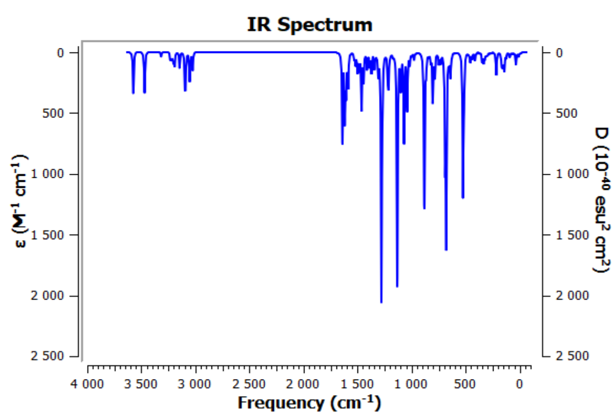
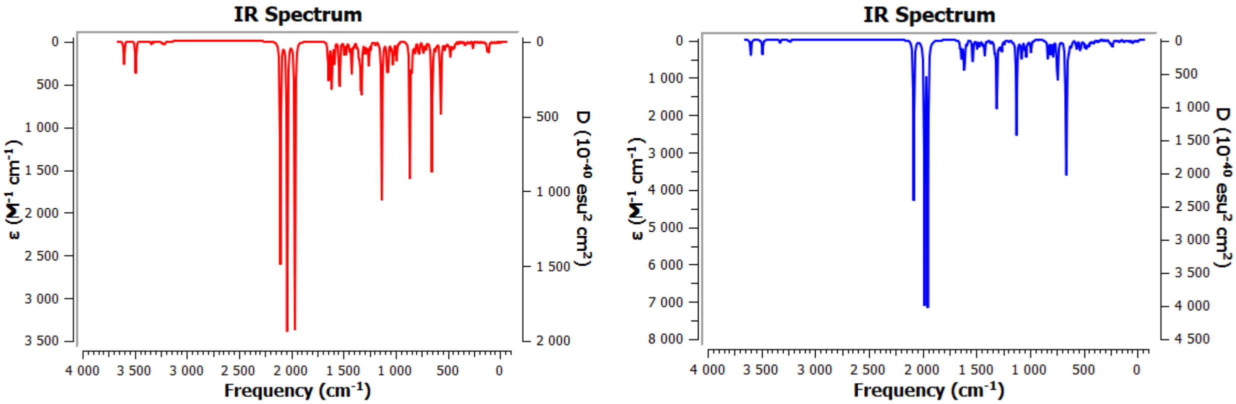
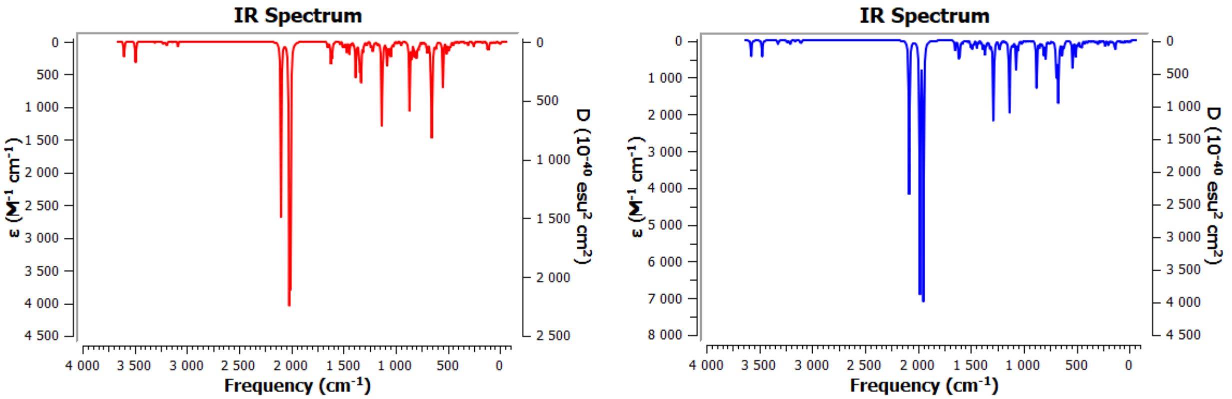


Figure S5 : Spectres IR simulés de **bis-L0**, **bis-L1**, **bis-L2** et **bis-L3** obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

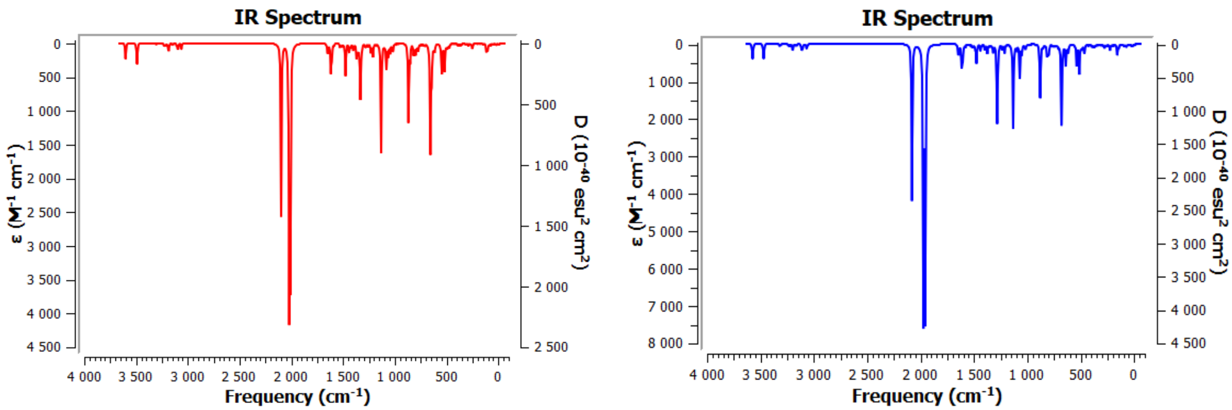
bis-ReL0



bis-ReL1



bis-ReL2



bis-ReL3

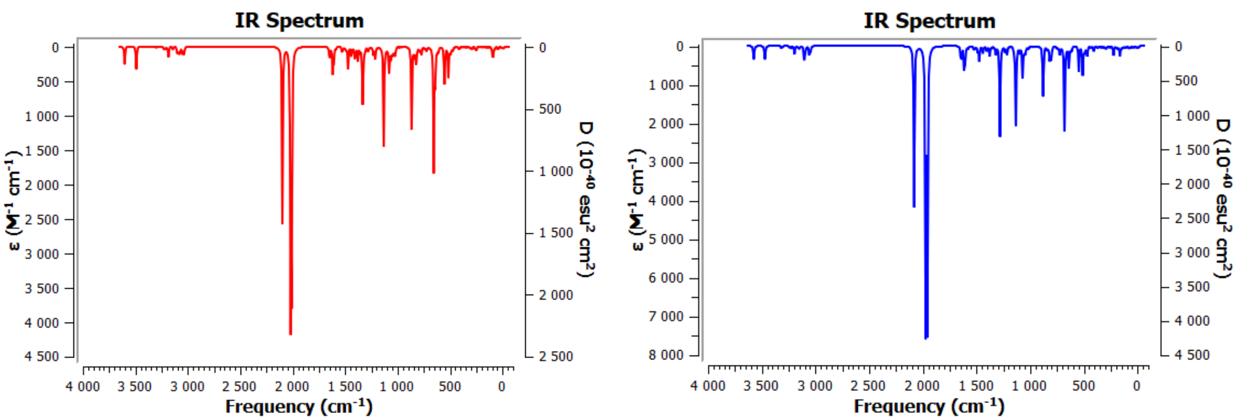
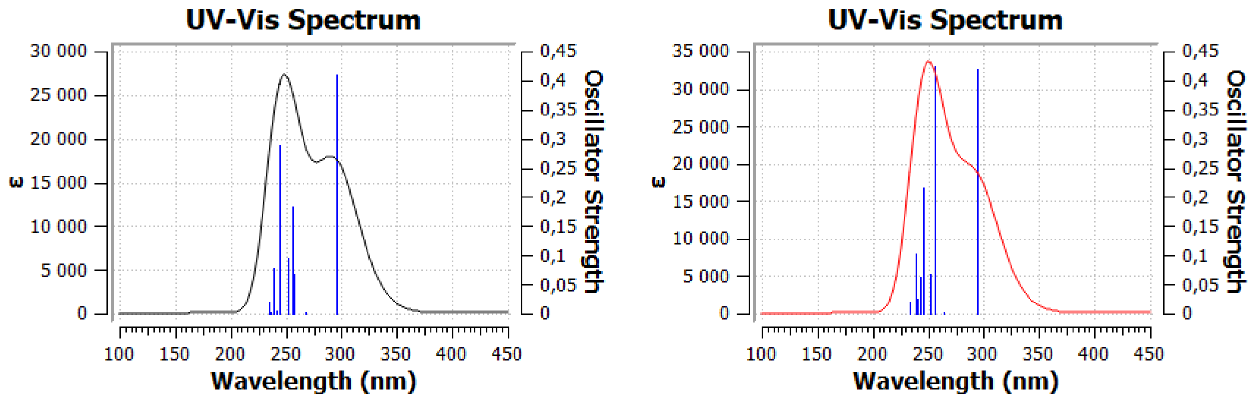
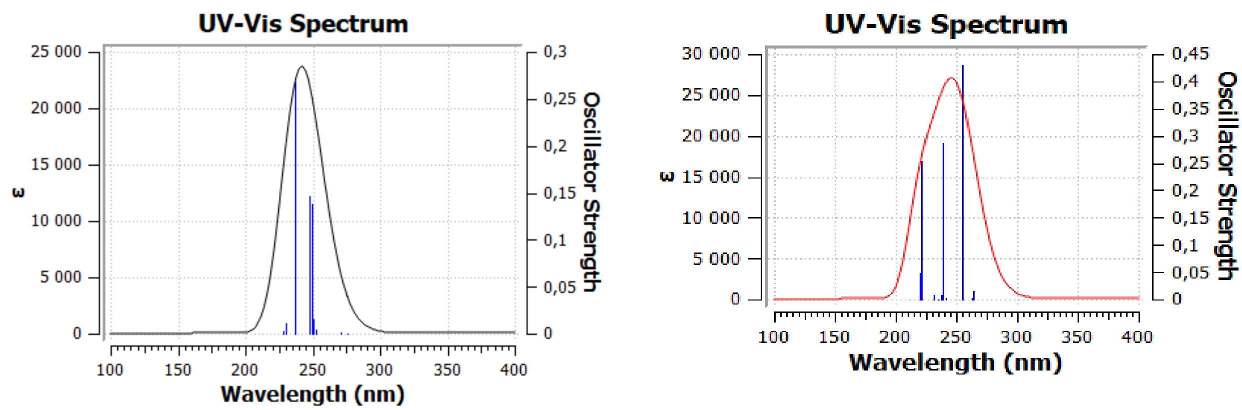


Figure S6 : Spectres IR simulés de **bis-ReL0, bis-ReL1, bis-ReL2 et bis-ReL3** obtenus par la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

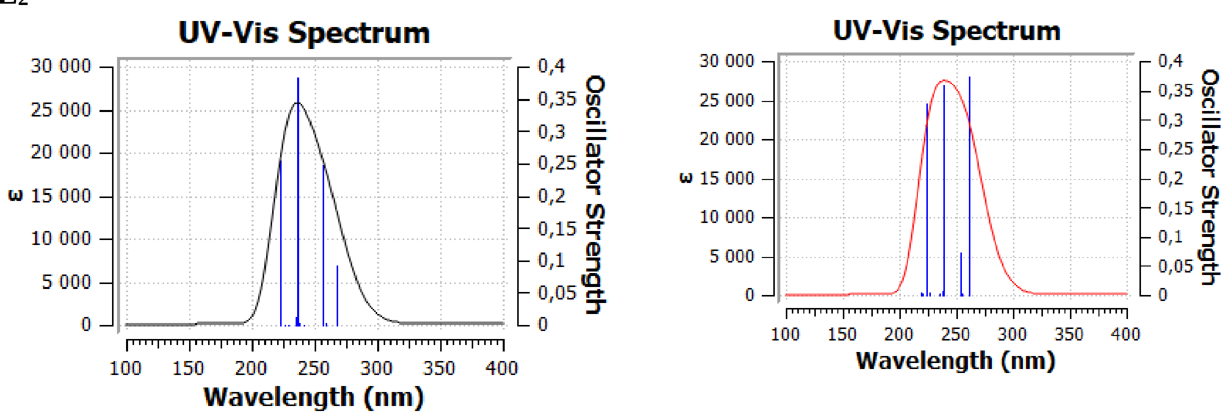
L0



L1



L2



L3

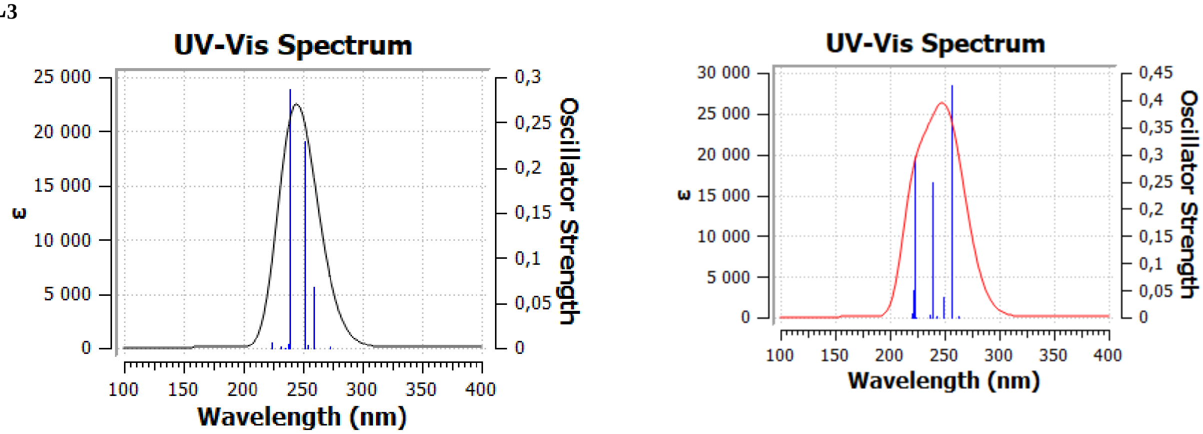
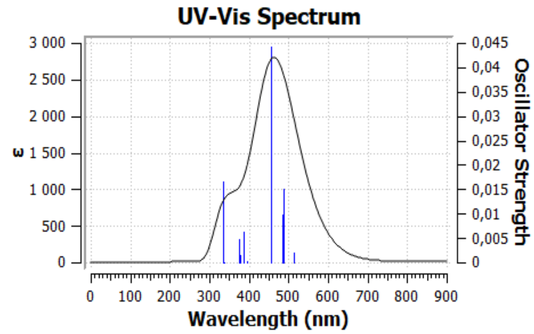
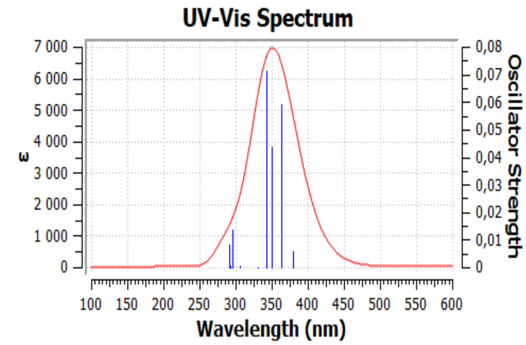


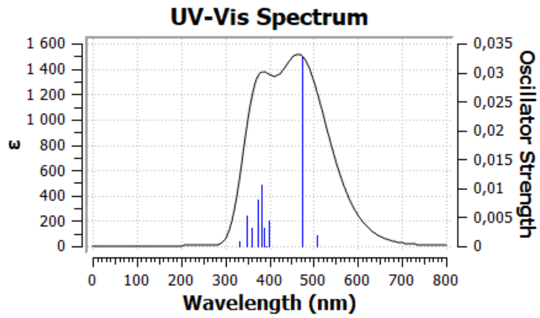
Figure S7 : Spectres électroniques simulés de **L0, L1, L2 et L3** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).

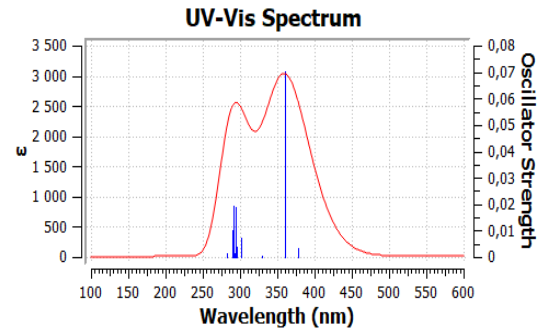
ReL_0



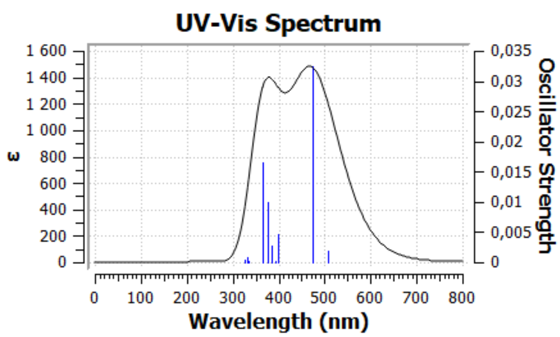


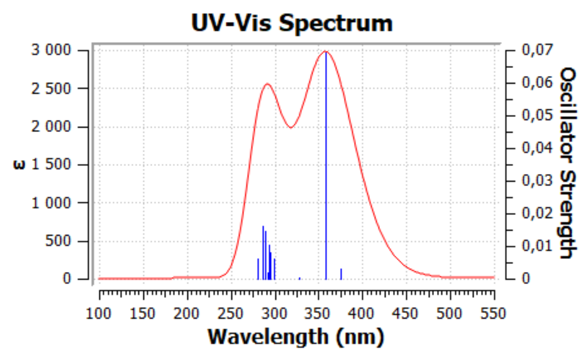
ReL_1



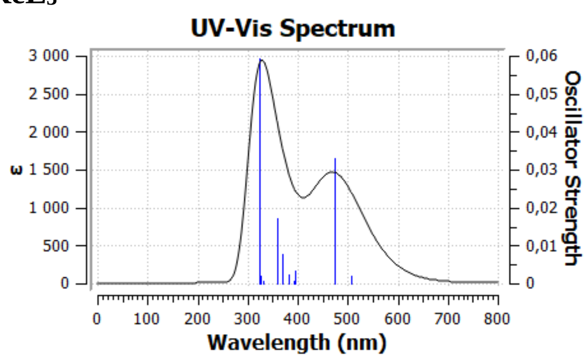


ReL_2





ReL_3



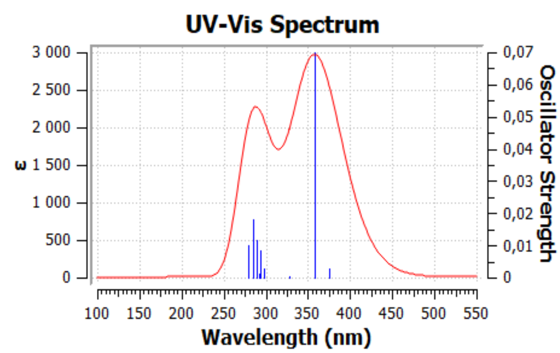
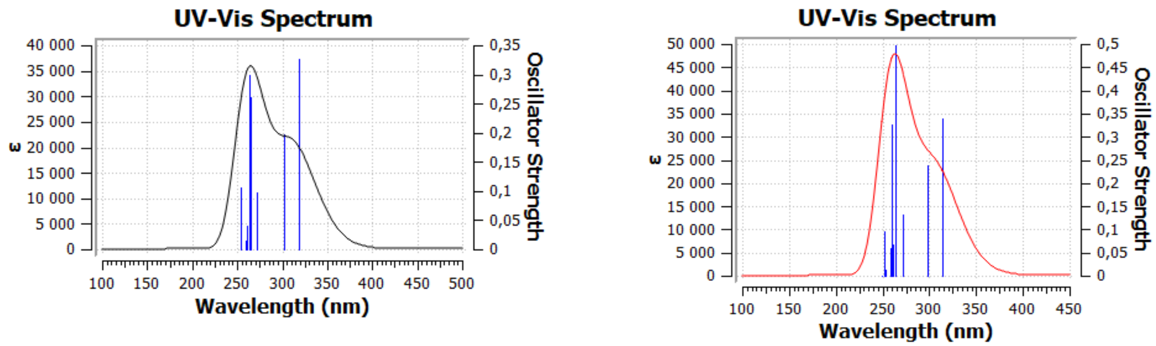
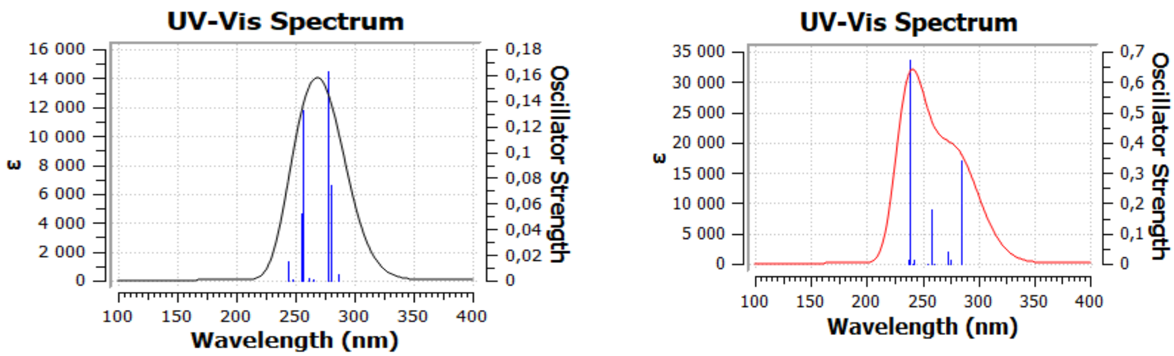


Figure S8 : Spectres électroniques simulés de **ReL0** , **ReL1**, **ReL2** et **ReL3** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/ LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).

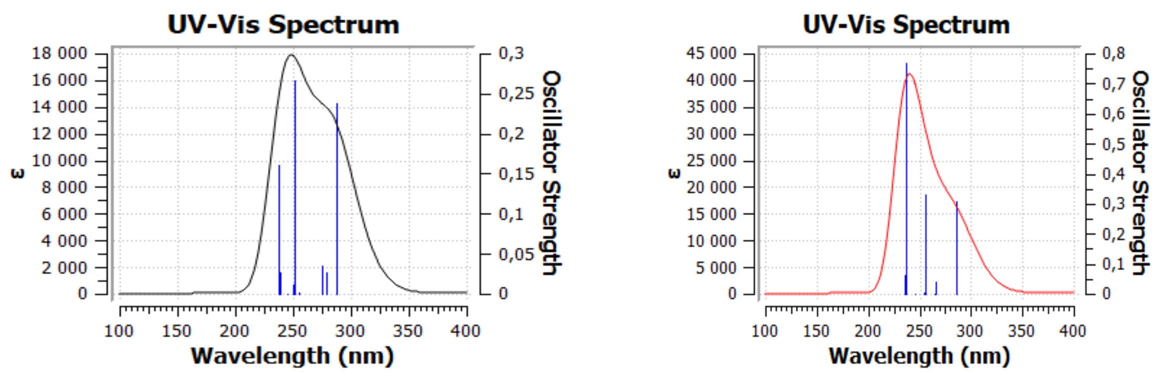
bis-L0



bis-L1



bis-L2



bis-L3

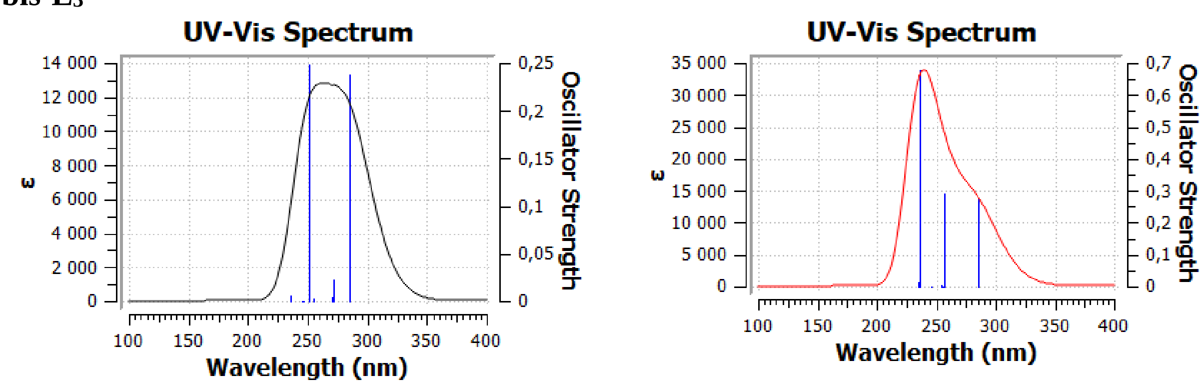
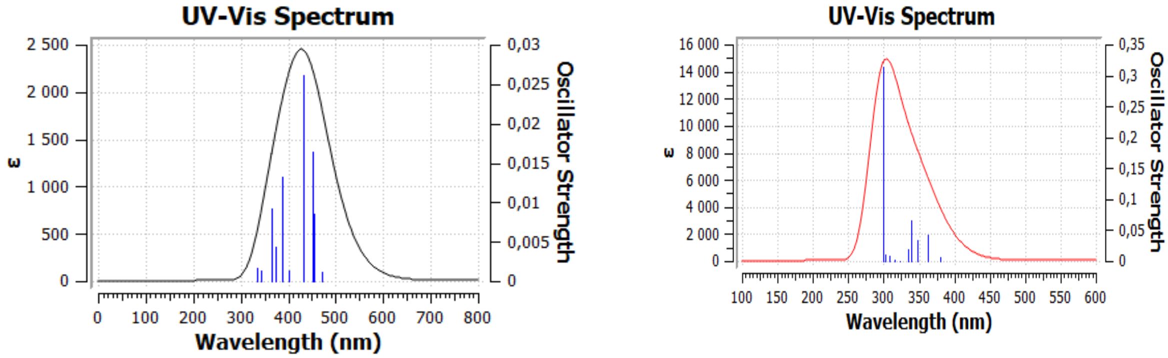
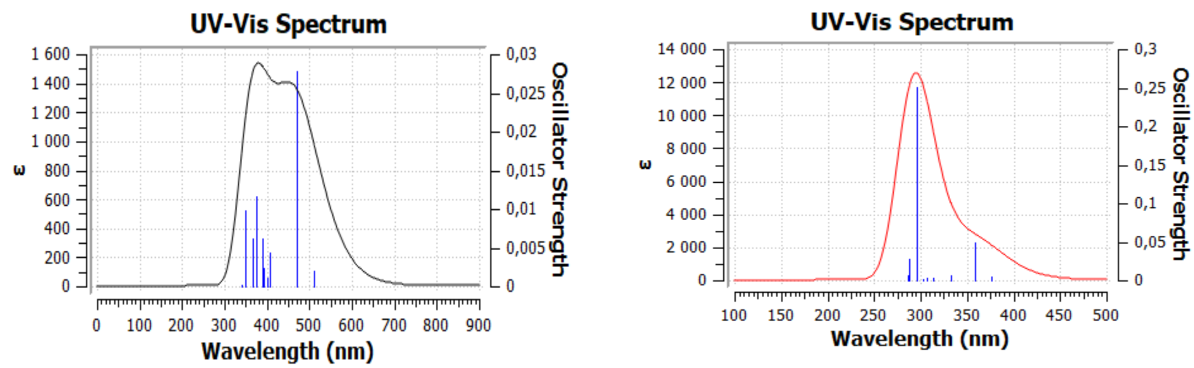


Figure S9 : Spectres électroniques simulés de **bis-L0, bis-L1, bis-L2 et bis-L3** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).

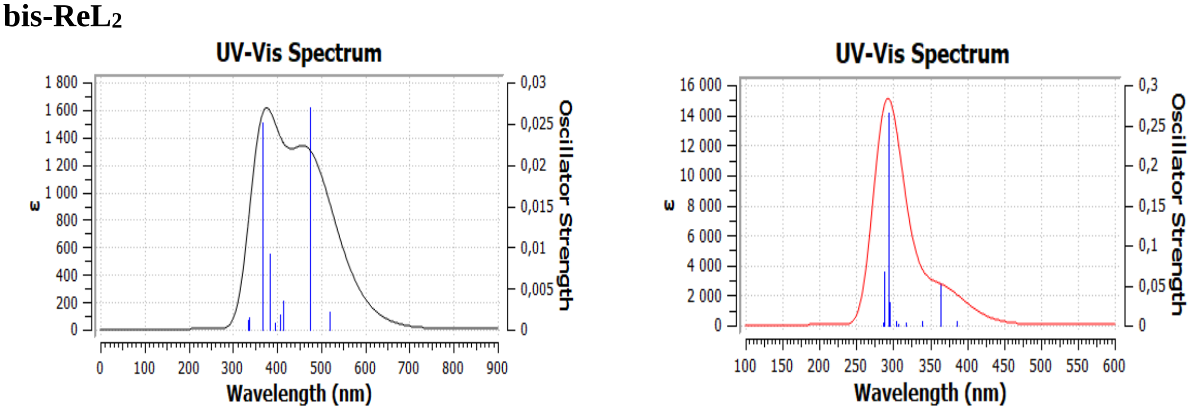
bis-ReL$_0$



bis-ReL$_1$



bis-ReL$_2$



bis-ReL$_3$

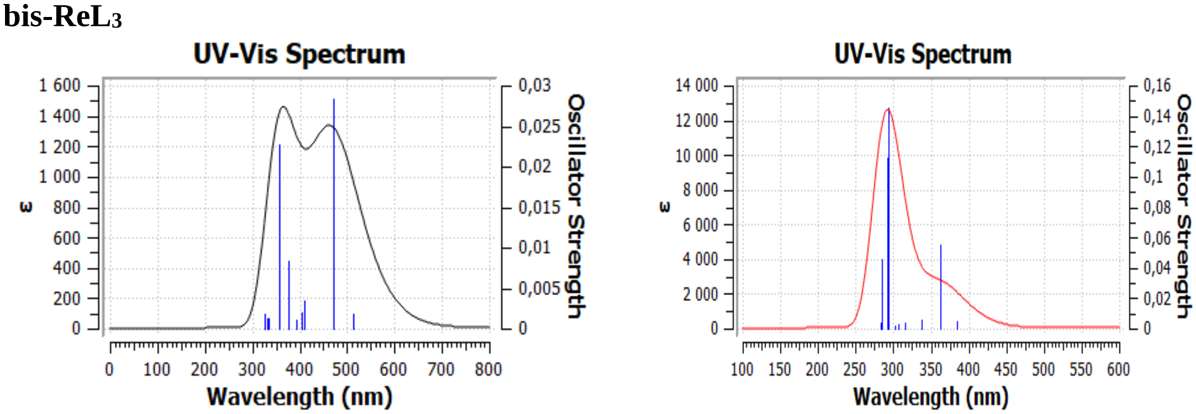
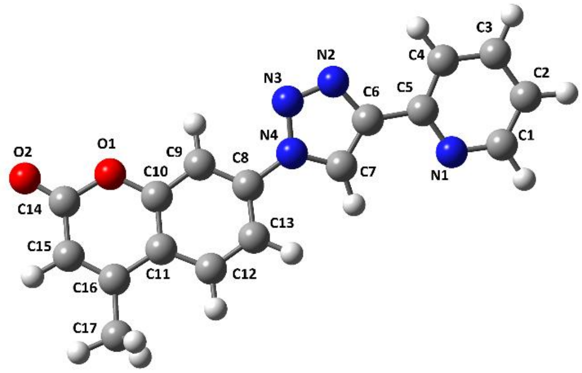
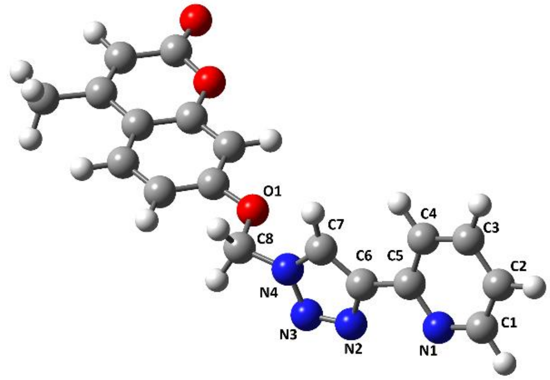


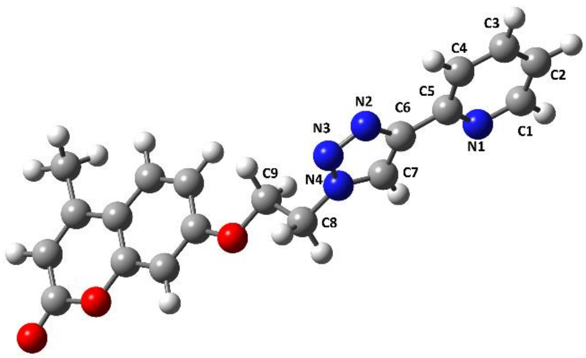
Figure S10 : Spectres électroniques simulés de **bis-ReL0** , **bis-ReL1**, **bis-ReL2** et **bis-ReL3** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/ LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).



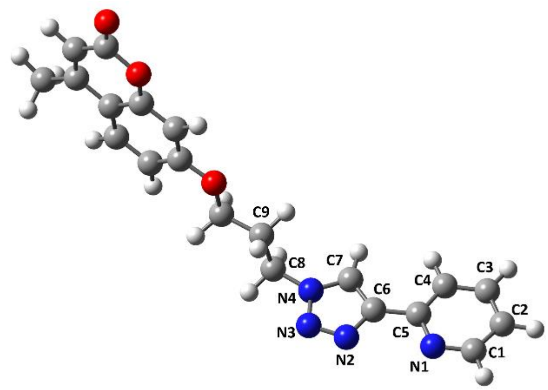
L_0'



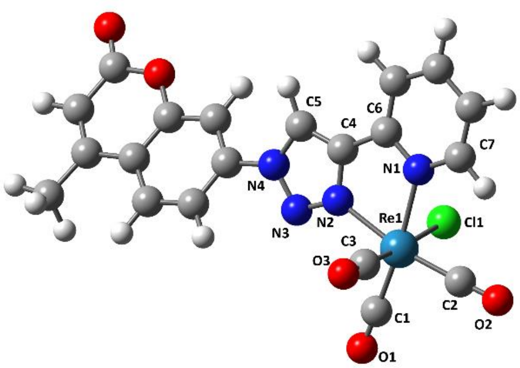
L_1'



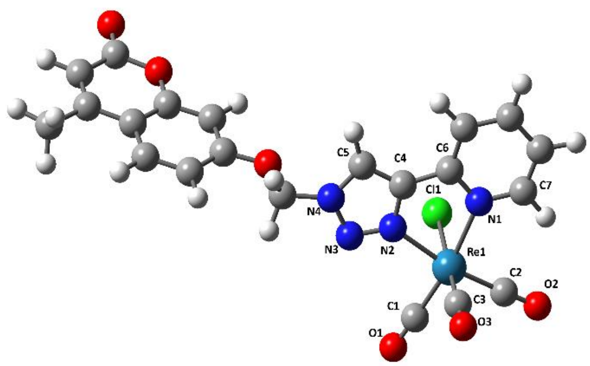
L_2'



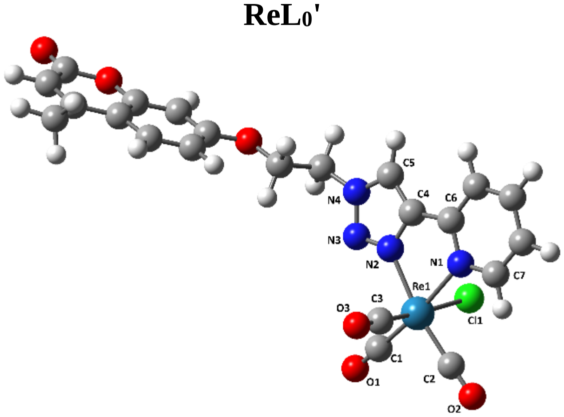
L_3'



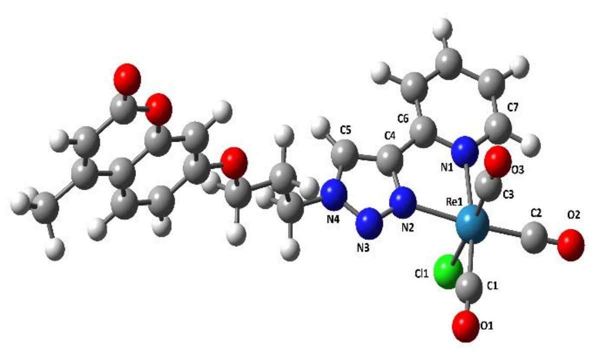
ReL_0'



ReL_1'



ReL_2'



ReL_3'

Figure S11 : Les géométries optimisées de **L0'-ReL3'** avec le schéma de numérotation des atomes.

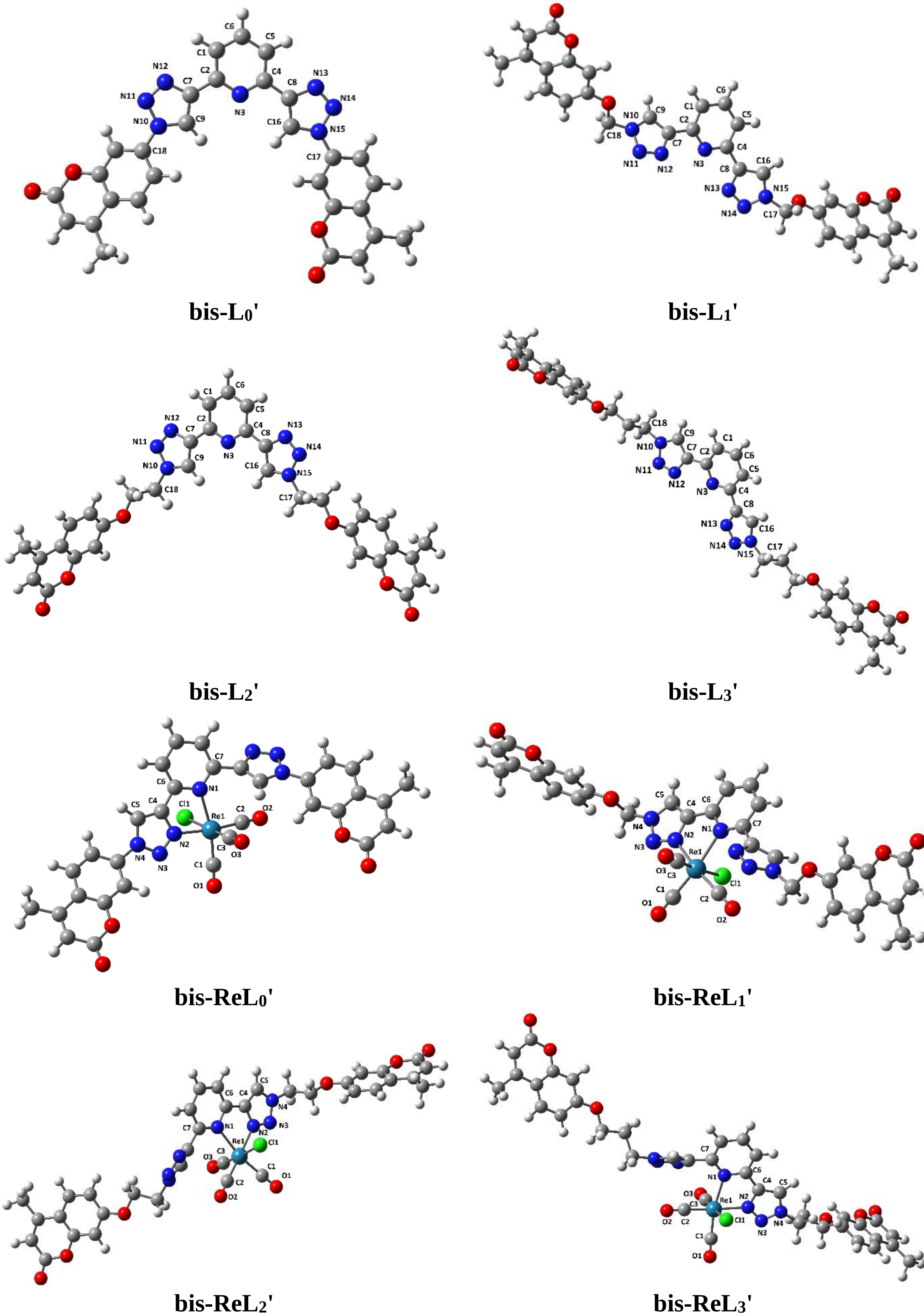


Figure S12 : Les géométries optimisées de **bis-L$_0$'-bis-ReL$_3$'** avec le schéma de numérotation des atomes.

Tableau S19 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **L0'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(2)-N(3)	1,295	1,300
N(3)-N(4)	1,369	1,365
N(4)-C(7)	1,360	1,358
N(2)-C(6)	1,372	1,370
C(6)-C(7)	1,378	1,380
C(8)-N(4)	1,417	1,421
C(6)-C(5)	1,466	1,468
Angles de liaison (º)		
C(6)-N(2)-N(3)	109,675	109,612
N(2)-N(3)-N(4)	107,419	107,402
N(3)-N(4)-C(7)	110,162	110,327
N(3)-N(4)-C(8)	120,378	120,496
N(2)-C(6)-C(5)	123,278	123,290
C(6)-C(5)-N(1)	116,048	116,071
C(9)-C(8)-N(4)	119,146	119,012
C(4)-C(5)-C(6)	120,984	121,127
Angles de torsion (º)		
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	179,673	179,667
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	-179,971	179,948
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,649	-179,591
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	179,741	179,398

Tableau S20 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **L1'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(2)-N(3)	1,293	1,299
N(3)-N(4)	1,365	1,356
N(4)-C(7)	1,357	1,355
N(2)-C(6)	1,376	1,375
C(6)-C(7)	1,382	1,383
C(8)-N(4)	1,435	1,440
C(6)-C(5)	1,473	1,473
Angles de liaison (º)		
C(6)-N(2)-N(3)	109,675	109,596
N(2)-N(3)-N(4)	107,497	107,427
N(3)-N(4)-C(7)	110,452	110,681
N(3)-N(4)-C(8)	119,832	120,096
N(2)-C(6)-C(5)	122,940	122,904
C(6)-C(5)-N(1)	116,993	116,961
O(1)-C(8)-N(4)	107,891	107,289
C(4)-C(5)-C(6)	120,719	120,710
Angles de torsion (º)		
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	-179,776	179,875
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	-177,924	-176,918
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,950	-179,437
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	13,519	-10,767

Tableau S21 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **L2'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[b]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
N(2)-N(3)	1,302	1,305	1,312
N(3)-N(4)	1,359	1,355	1,351
N(4)-C(7)	1,355	1,353	1,345
N(2)-C(6)	1,369	1,368	1,367
C(6)-C(7)	1,382	1,384	1,377
C(8)-N(4)	1,454	1,457	1,455
C(6)-C(5)	1,466	1,468	1,463
Angles de liaison (º)			
C(6)-N(2)-N(3)	109,442	109,353	108,7
N(2)-N(3)-N(4)	107,336	107,410	107,4
N(3)-N(4)-C(7)	110,745	110,774	110,9
N(3)-N(4)-C(8)	119,601	119,951	119,8
N(2)-C(6)-C(5)	123,330	123,288	122,4
C(6)-C(5)-N(1)	116,117	116,190	116,0
C(9)-C(8)-N(4)	111,091	111,130	110,54
C(4)-C(5)-C(6)	120,977	121,103	121,0
Angles de torsion (º)			
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	179,607	-179,738	NA
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	-177,106	177,435	NA
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	-179,341	179,513	NA
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	179,443	179,990	NA

[b] **De la ref. [2] (chapitre "Résultats et discussions")**

Tableau S22 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **L3'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(2)-N(3)	1,299	1,305
N(3)-N(4)	1,358	1,353
N(4)-C(7)	1,354	1,351
N(2)-C(6)	1,371	1,370
C(6)-C(7)	1,385	1,387
C(8)-N(4)	1,456	1,462
C(6)-C(5)	1,473	1,473
Angles de liaison (º)		
C(6)-N(2)-N(3)	109,436	109,310
N(2)-N(3)-N(4)	107,740	107,682
N(3)-N(4)-C(7)	110,375	110,599
N(3)-N(4)-C(8)	119,747	120,235
N(2)-C(6)-C(5)	123,149	123,148
C(6)-C(5)-N(1)	117,127	117,095
C(9)-C(8)-N(4)	112,397	111,849
C(4)-C(5)-C(6)	120,670	120,775
Angles de torsion (º)		
C(5)- C(6)-N(2)-N(3)	-179,807	-179,891
C(6)- C(7)-N(4)-C(8)	177,266	176,916
C(5)- C(6)-C(7)-N(4)	179,459	179,684
N(1)- C(5)-C(6)-N(2)	15,842	-1,983

Tableau S23 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **ReL0'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,930	1,925
Re(1)-C(2)	1,927	1,927
Re(1)-C(3)	1,920	1,913
Re(1)-N(1)	2,242	2,244
Re(1)-N(2)	2,177	2,177
Re(1)-Cl(1)	2,520	2,560
O(1)-C(1)	1,158	1,161
O(2)-C(2)	1,160	1,162
O(3)-C(3)	1,165	1,165
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	90,801	90,689
C(1)- Re(1)-C(3)	91,645	91,343
C(2)- Re(1)-C(3)	91,773	91,296
C(1)- Re(1)-N(2)	97,610	97,517
C(2)- Re(1)-N(2)	169,772	170,564
C(3)- Re(1)-N(2)	93,783	93,153
C(1)- Re(1)-N(1)	170,125	170,770
C(2)- Re(1)-N(1)	96,931	97,389
C(3)- Re(1)-N(1)	94,237	92,925
N(1)- Re(1)-N(2)	74,111	74,086
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,524	91,287
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,122	90,971
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,677	176,506
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,224	84,147
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,881	84,223
O(1)- C(1)-Re(1)	178,196	178,246
O(2)- C(2)-Re(1)	177,491	178,389
O(3)- C(3)-Re(1)	179,465	179,902
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	169,159	173,237
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,644	179,132
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	98,934	94,886
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	175,559	178,197
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,533	-95,075
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	78,970	83,014

Tableau S24 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **ReL1'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,930	1,924
Re(1)-C(2)	1,927	1,927
Re(1)-C(3)	1,920	1,912
Re(1)-N(1)	2,242	2,244
Re(1)-N(2)	2,180	2,178
Re(1)-Cl(1)	2,519	2,559
O(1)-C(1)	1,158	1,161
O(2)-C(2)	1,160	1,162
O(3)-C(3)	1,166	1,165
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	90,766	90,677
C(1)- Re(1)-C(3)	91,691	91,365
C(2)- Re(1)-C(3)	91,751	91,347
C(1)- Re(1)-N(2)	97,650	97,476
C(2)- Re(1)-N(2)	169,841	170,460
C(3)- Re(1)-N(2)	93,668	93,394
C(1)- Re(1)-N(1)	170,126	170,870
C(2)- Re(1)-N(1)	96,974	97,414
C(3)- Re(1)-N(1)	94,181	92,660
N(1)- Re(1)-N(2)	74,076	74,113
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,574	91,334
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,183	90,953
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,580	176,433
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,180	84,338
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,943	83,942
O(1)- C(1)-Re(1)	178,201	178,264
O(2)- C(2)-Re(1)	177,513	178,364
O(3)- C(3)-Re(1)	179,371	179,843
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	169,455	173,483
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,944	179,436
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	98,390	94,164
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	175,972	177,734
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,263	-94,810
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	79,215	83,257

Tableau S25 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques et expérimentaux sélectionnés pour le **ReL2'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**		**Expérimental**[b]
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**	
Longueurs de liaison (Å)			
Re(1)-C(1)	1,930	1,925	1,918
Re(1)-C(2)	1,927	1,927	1,923
Re(1)-C(3)	1,919	1,912	1,961
Re(1)-N(1)	2,241	2,242	2,206
Re(1)-N(2)	2,180	2,177	2,148
Re(1)-Cl(1)	2,520	2,562	2,468
C(1)-O(1)	1,158	1,162	1,152
C(2)-O(2)	1,160	1,162	1,151
C(3)-O(3)	1,166	1,166	1,094
Angles de liaison (º)			
C(1)-Re(1)-C(2)	90,820	90,711	90,5
C(1)- Re(1)-C(3)	91,615	91,360	89,3
C(2)- Re(1)-C(3)	91,809	91,322	91,6
C(1)- Re(1)-N(2)	97,729	97,661	97,8
C(2)- Re(1)-N(2)	169,609	170,410	171,3
C(3)- Re(1)-N(2)	93,834	93,139	90,9
C(1)- Re(1)-N(1)	170,280	170,856	171,3
C(2)- Re(1)-N(1)	96,819	97,254	97,2
C(3)- Re(1)-N(1)	94,133	92,932	94,0
N(2)- Re(1)-N(1)	74,089	74,052	74,3
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,538	91,265	92,6
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,202	90,969	91,9
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,609	176,494	176,0
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,333	84,145	85,4
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,712	84,207	83,6
O(1)- C(1)-Re(1)	178,246	178,288	177,9
O(2)- C(2)-Re(1)	177,417	178,304	177,9
O(3)- C(3)-Re(1)	179,335	179,873	177,9
Angles de torsion (º)			
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	169,451	173,231	NA
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,789	179,528	NA
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	98,540	94,587	NA
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	175,019	177,884	NA
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,227	-95,061	NA
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	79,152	82,997	NA

Tableau S26 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **ReL3'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,930	1,925
Re(1)-C(2)	1,926	1,927
Re(1)-C(3)	1,919	1,911
Re(1)-N(1)	2,242	2,243
Re(1)-N(2)	2,180	2,176
Re(1)-Cl(1)	2,523	2,562
O(1)-C(1)	1,158	1,162
O(2)-C(2)	1,161	1,162
O(3)-C(3)	1,165	1,166
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	90,814	90,748
C(1)- Re(1)-C(3)	91,672	91,330
C(2)- Re(1)-C(3)	91,788	91,333
C(1)- Re(1)-N(2)	97,688	97,498
C(2)- Re(1)-N(2)	169,548	170,512
C(3)- Re(1)-N(2)	94,019	93,151
C(1)- Re(1)-N(1)	170,297	170,768
C(2)- Re(1)-N(1)	96,891	97,383
C(3)- Re(1)-N(1)	93,964	92,840
N(1)- Re(1)-N(2)	74,057	74,057
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,602	91,375
C(2)- Re(1)-Cl(1)	91,258	90,900
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,495	176,470
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,373	84,160
N(2)- Re(1)-Cl(1)	82,476	84,246
O(1)- C(1)-Re(1)	178,202	178,232
O(2)- C(2)-Re(1)	177,435	178,367
O(3)- C(3)-Re(1)	179,350	179,848
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	168,844	173,553
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,320	179,467
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	99,072	94,421
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	173,575	177,604
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-98,870	-94,733
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	78,493	83,401

Tableau S27 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L0'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,295	1,299
N(13)-N(14)	1,295	1,299
N(11)-N(10)	1,369	1,365
N(14)-N(15)	1,369	1,365
N(10)-C(18)	1,418	1,421
N(15)-C(17)	1,417	1,421
N(10)-C(9)	1,360	1,358
N(15)-C(16)	1,360	1,358
N(12)-C(7)	1,372	1,370
N(13)-C(8)	1,372	1,370
C(7)-C(9)	1,378	1,380
C(8)-C(16)	1,378	1,380
C(7)-C(2)	1,466	1,468
C(8)-C(4)	1,466	1,467
N(3)-C(2)	1,343	1,344
N(3)-C(4)	1,344	1,344
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,710	109,602
C(8)-N(13)-N(14)	109,692	109,610
N(12)-N(11)-N(10)	107,409	107,403
N(13)-N(14)-N(15)	107,434	107,381
N(11)-N(10)-C(9)	110,178	110,339
N(14)-N(15)-C(16)	110,125	110,361
N(11)-N(10)-C(18)	120,465	120,491
N(14)-N(15)-C(17)	120,361	120,374
N(12)-C(7)-C(2)	122,950	123,087
N(13)-C(8)-C(4)	123,147	123,098
C(7)-C(2)-N(3)	116,327	116,165
C(8)-C(4)-N(3)	116,151	116,140
C(2)-N(3)-C(4)	118,125	118,288
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	179,572	179,545
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	-179,770	-179,857
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	-179,888	179,325
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	179,908	179,664
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	-179,552	-179,448
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	179,756	179,805
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	-179,828	-179,685
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	-179,731	-179,585

Tableau S28 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L1'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,293	1,298
N(13)-N(14)	1,293	1,298
N(11)-N(10)	1,365	1,359
N(14)-N(15)	1,365	1,359
N(10)-C(18)	1,435	1,440
N(15)-C(17)	1,435	1,440
N(10)-C(9)	1,357	1,355
N(15)-C(16)	1,357	1,355
N(12)-C(7)	1,376	1,375
N(13)-C(8)	1,376	1,375
C(7)-C(9)	1,380	1,383
C(8)-C(16)	1,380	1,383
C(7)-C(2)	1,474	1,474
C(8)-C(4)	1,474	1,474
N(3)-C(2)	1,340	1,343
N(3)-C(4)	1,340	1,343
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,569	109,593
C(8)-N(13)-N(14)	109,572	109,571
N(12)-N(11)-N(10)	107,516	107,435
N(13)-N(14)-N(15)	107,519	107,436
N(11)-N(10)-C(9)	110,455	110,671
N(14)-N(15)-C(16)	110,448	110,679
N(11)-N(10)-C(18)	119,851	120,070
N(14)-N(15)-C(17)	119,826	120,144
N(12)-C(7)-C(2)	123,095	122,962
N(13)-C(8)-C(4)	123,089	122,956
C(7)-C(2)-N(3)	116,928	116,862
C(8)-C(4)-N(3)	116,923	116,834
C(2)-N(3)-C(4)	118,465	118,673
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	179,496	-179,932
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	179,547	179,961
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	27,603	-4,359
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	27,528	-9,445
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	-179,970	-179,639
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	179,960	-179,515
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	-179,737	177,066
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	-179,610	177,325

Tableau S29 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L2'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,302	1,305
N(13)-N(14)	1,301	1,305
N(11)-N(10)	1,358	1,355
N(14)-N(15)	1,358	1,355
N(10)-C(18)	1,455	1,457
N(15)-C(17)	1,454	1,457
N(10)-C(9)	1,355	1,353
N(15)-C(16)	1,355	1,353
N(12)-C(7)	1,369	1,368
N(13)-C(8)	1,369	1,368
C(7)-C(9)	1,382	1,384
C(8)-C(16)	1,382	1,384
C(7)-C(2)	1,467	1,468
C(8)-C(4)	1,467	1,468
N(3)-C(2)	1,344	1,344
N(3)-C(4)	1,344	1,344
Angles de torsion (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,470	109,359
C(8)-N(13)-N(14)	109,483	109,351
N(12)-N(11)-N(10)	107,351	107,412
N(13)-N(14)-N(15)	107,354	107,420
N(11)-N(10)-C(9)	110,723	110,775
N(14)-N(15)-C(16)	110,707	110,771
N(11)-N(10)-C(18)	119,672	119,947
N(14)-N(15)-C(17)	119,664	119,894
N(12)-C(7)-C(2)	123,099	123,089
N(13)-C(8)-C(4)	123,089	123,086
C(7)-C(2)-N(3)	116,306	116,261
C(8)-C(4)-N(3)	116,311	116,260
C(2)-N(3)-C(4)	118,150	118,349
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	179,736	179,857
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	179,813	179,706
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	-179,437	179,879
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	-179,639	-179,704
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	-179,584	-179,631
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	-179,606	-179,474
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	178,167	177,563
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	177,564	177,738

Tableau S30 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-L3'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
N(12)-N(11)	1,299	1,305
N(13)-N(14)	1,299	1,305
N(11)-N(10)	1,359	1,353
N(14)-N(15)	1,359	1,353
N(10)-C(18)	1,456	1,462
N(15)-C(17)	1,456	1,462
N(10)-C(9)	1,354	1,351
N(15)-C(16)	1,354	1,351
N(12)-C(7)	1,371	1,370
N(13)-C(8)	1,371	1,370
C(7)-C(9)	1,384	1,387
C(8)-C(16)	1,384	1,387
C(7)-C(2)	1,473	1,473
C(8)-C(4)	1,473	1,473
N(3)-C(2)	1,341	1,343
N(3)-C(4)	1,341	1,344
Angles de liaison (º)		
C(7)-N(12)-N(11)	109,366	109,309
C(8)-N(13)-N(14)	109,372	109,309
N(12)-N(11)-N(10)	107,763	107,685
N(13)-N(14)-N(15)	107,760	107,675
N(11)-N(10)-C(9)	110,359	110,594
N(14)-N(15)-C(16)	110,363	110,612
N(11)-N(10)-C(18)	119,783	120,178
N(14)-N(15)-C(17)	119,757	120,079
N(12)-C(7)-C(2)	123,355	123,186
N(13)-C(8)-C(4)	123,329	123,102
C(7)-C(2)-N(3)	117,088	116,982
C(8)-C(4)-N(3)	117,095	116,950
C(2)-N(3)-C(4)	118,593	118,774
Angles de torsion (º)		
C(2)- C(7)-N(12)-N(11)	-179,870	-179,677
C(4)- C(8)-N(13)-N(14)	-179,946	-179,833
N(3)- C(2)-C(7)-N(12)	24,842	4,471
N(3)- C(4)-C(8)-N(13)	23,780	8,291
C(2)- C(7)-C(9)-N(10)	179,473	179,415
C(4)- C(8)-C(16)-N(15)	179,536	179,578
C(18)- N(10)-N(11)-N(12)	-178,421	-177,790
C(17)- N(15)-N(14)-N(13)	-178,017	-177,784

Tableau S31 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL0'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	DFT	
Paramètres	**Phase gazeuse**	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,917	1,915
Re(1)-C(2)	1,929	1,933
Re(1)-C(3)	1,924	1,908
Re(1)-N(1)	2,315	2,316
Re(1)-N(2)	2,167	2,164
Re(1)-Cl(1)	2,530	2,559
C(1)-O(1)	1,159	1,162
C(2)-O(2)	1,161	1,161
C(3)-O(3)	1,162	1,167
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	89,110	89,243
C(1)- Re(1)-C(3)	91,479	91,189
C(2)- Re(1)-C(3)	91,991	92,373
C(1)- Re(1)-N(2)	95,158	95,560
C(2)- Re(1)-N(2)	172,147	171,412
C(3)- Re(1)-N(2)	94,480	94,634
C(1)- Re(1)-N(1)	167,606	168,681
C(2)- Re(1)-N(1)	101,171	100,640
C(3)- Re(1)-N(1)	95,025	93,874
N(2)- Re(1)-N(1)	73,851	73,959
C(1)- Re(1)-Cl(1)	92,644	91,756
C(2)- Re(1)-Cl(1)	90,313	89,066
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,307	176,740
N(2)- Re(1)-Cl(1)	80,512	82,982
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,921	83,687
O(1)- C(1)-Re(1)	178,093	178,232
O(2)- C(2)-Re(1)	178,180	177,462
O(3)- C(3)-Re(1)	179,262	178,787
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	161,387	160,666
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,223	178,440
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	104,525	102,506
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	172,944	174,916
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-105,581	-106,183
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	72,954	72,950

Tableau S32 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL1'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

Paramètres	**DFT**	
	Phase gazeuse	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,914	1,912
Re(1)-C(2)	1,928	1,931
Re(1)-C(3)	1,921	1,913
Re(1)-N(1)	2,362	2,315
Re(1)-N(2)	2,172	2,166
Re(1)-Cl(1)	2,524	2,564
C(1)-O(1)	1,159	1,163
C(2)-O(2)	1,162	1,161
C(3)-O(3)	1,164	1,164
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	88,145	89,228
C(1)- Re(1)-C(3)	91,590	91,261
C(2)- Re(1)-C(3)	90,290	91,958
C(1)- Re(1)-N(2)	94,764	95,214
C(2)- Re(1)-N(2)	176,111	172,164
C(3)- Re(1)-N(2)	92,207	94,389
C(1)- Re(1)-N(1)	168,023	168,477
C(2)- Re(1)-N(1)	103,681	101,147
C(3)- Re(1)-N(1)	90,262	93,359
N(2)- Re(1)-N(1)	73,337	73,920
C(1)- Re(1)-Cl(1)	92,744	92,081
C(2)- Re(1)-Cl(1)	93,022	89,708
C(3)- Re(1)-Cl(1)	174,628	176,285
N(2)- Re(1)-Cl(1)	84,847	83,059
N(1)- Re(1)-Cl(1)	84,273	83,694
O(1)- C(1)-Re(1)	178,105	178,126
O(2)- C(2)-Re(1)	177,345	177,227
O(3)- C(3)-Re(1)	179,254	179,658
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	-171,647	163,912
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	-179,178	178,622
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	84,049	100,137
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	178,277	174,884
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-81,285	-103,425
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	96,490	75,587

Tableau S33 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL2'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	DFT	
Paramètres	**Phase gazeuse**	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,918	1,915
Re(1)-C(2)	1,936	1,934
Re(1)-C(3)	1,909	1,908
Re(1)-N(1)	2,335	2,315
Re(1)-N(2)	2,161	2,163
Re(1)-Cl(1)	2,522	2,561
C(1)-O(1)	1,159	1,162
C(2)-O(2)	1,158	1,161
C(3)-O(3)	1,170	1,167
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	89,217	89,210
C(1)- Re(1)-C(3)	91,456	91,191
C(2)- Re(1)-C(3)	92,814	92,513
C(1)- Re(1)-N(2)	95,352	95,316
C(2)- Re(1)-N(2)	170,131	171,658
C(3)- Re(1)-N(2)	95,803	94,391
C(1)- Re(1)-N(1)	167,945	168,463
C(2)- Re(1)-N(1)	100,614	100,888
C(3)- Re(1)-N(1)	94,978	93,898
N(2)- Re(1)-N(1)	73,886	73,991
C(1)- Re(1)-Cl(1)	91,653	91,830
C(2)- Re(1)-Cl(1)	89,054	89,126
C(3)- Re(1)-Cl(1)	176,395	176,583
N(2)- Re(1)-Cl(1)	81,641	82,845
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,089	83,739
O(1)- C(1)-Re(1)	178,065	178,134
O(2)- C(2)-Re(1)	178,371	177,199
O(3)- C(3)-Re(1)	177,841	179,033
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	155,325	161,327
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	178,103	178,868
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	107,555	101,962
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	169,646	175,312
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-110,865	-105,356
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	67,876	73,607

Tableau S34 : Longueurs de liaison [Å], angles de liaison *[°]* et angles de torsion *[°]* théoriques sélectionnés pour le **bis-ReL3'** en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	DFT	
Paramètres	**Phase gazeuse**	**Solvant MeOH**
Longueurs de liaison (Å)		
Re(1)-C(1)	1,916	1,912
Re(1)-C(2)	1,928	1,931
Re(1)-C(3)	1,923	1,911
Re(1)-N(1)	2,316	2,314
Re(1)-N(2)	2,169	2,166
Re(1)-Cl(1)	2,532	2,567
C(1)-O(1)	1,160	1,164
C(2)-O(2)	1,162	1,161
C(3)-O(3)	1,162	1,165
Angles de liaison (º)		
C(1)-Re(1)-C(2)	88,839	89,362
C(1)- Re(1)-C(3)	91,502	91,209
C(2)- Re(1)-C(3)	92,056	91,881
C(1)- Re(1)-N(2)	94,932	95,346
C(2)- Re(1)-N(2)	172,214	172,175
C(3)- Re(1)-N(2)	94,467	94,260
C(1)- Re(1)-N(1)	167,528	168,465
C(2)- Re(1)-N(1)	101,888	100,859
C(3)- Re(1)-N(1)	94,418	93,760
N(2)- Re(1)-N(1)	73,673	73,921
C(1)- Re(1)-Cl(1)	92,928	92,009
C(2)- Re(1)-Cl(1)	90,259	89,713
C(3)- Re(1)-Cl(1)	175,042	176,424
N(2)- Re(1)-Cl(1)	80,810	82,793
N(1)- Re(1)-Cl(1)	82,760	83,891
O(1)- C(1)-Re(1)	177,999	178,133
O(2)- C(2)-Re(1)	177,503	177,264
O(3)- C(3)-Re(1)	179,265	179,548
Angles de torsion (º)		
C(2)- Re(1)-N(1)-C(6)	162,410	163,298
N(2)- Re(1)-N(1)-C(7)	179,136	178,849
C(3)- Re(1)-N(2)-C(4)	102,942	100,904
C(5)- C(4)-N(2)-Re(1)	172,234	175,424
C(3)- Re(1)-N(1)-C(6)	-104,550	-104,060
Cl(1)- Re(1)-N(1)-C(6)	74,093	74,983

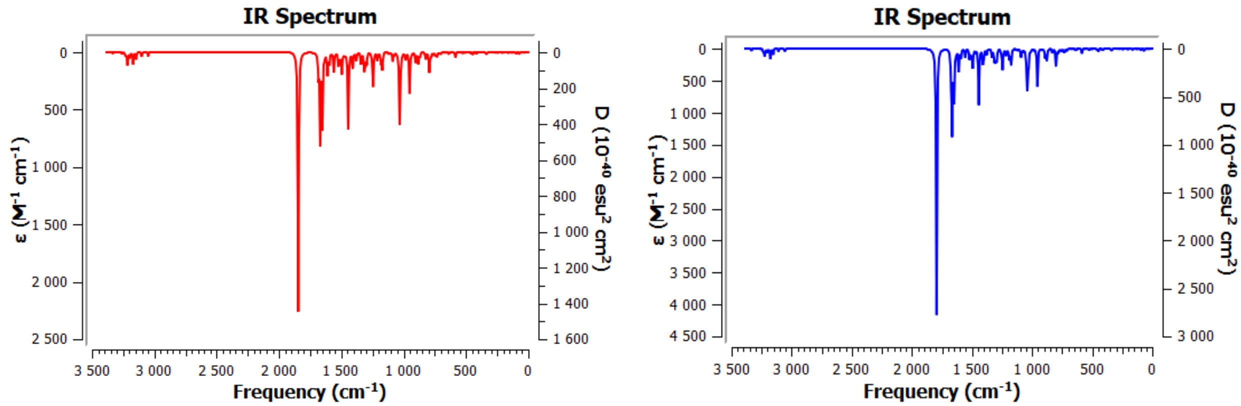
Tableau S35 : Fréquences vibrationnelles calculées sélectionnées [cm^{-1}] pour les ligands (**L0'-bis-L3'**) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	Phase gazeuse					Solvant MeOH				
Ligand	**ν(C=O)**	**ν(C-H) aromatique**	**ν(C=C) aromatique**	**ν(C=C) triazole**	**ν(N=N)**	**ν(C=O)**	**ν(C-H) aromatique**	**ν(C=C) aromatique**	**ν(C=C) triazole**	**ν(N=N)**
L_0'	1845,62	3261,46	1683,29	1595,61	1407,43	1794,36	3259,27	1673,82	1591,04	1401,68
		3233,07	1669,88				3240,62	1665,35		
		3231,06	1652,55				3234,07	1648,69		
L_1'	1843,82	3241,51	1680,77	1596,16	1406,97	1788,98	3243,95	1668,07	1595,71	1405,90
		3233,14	1673,70				3238,48	1664,93		
		3228,10	1647,81				3229,83	1645,90		
L_2'	1841,63	3239,25	1679,21	1593,47	1401,78	1787,08	3245,67	1667,35	1590,24	1399,81
		3236,78	1674,01				3236,15	1663,00		
		3232,18	1653,20				3233,86	1649,26		
L_3'	1841,55	3239,54	1678,98	1591,66	1402,96	1786,37	3245,66	1666,84	1589,72	1400,62
		3236,93	1673,88				3234,57	1661,63		
		3227,83	1647,93				3229,49	1645,79		
bis-L_0'	1846,23	3259,92	1683,11	1602,61	1395,07	1794,54	3258,27	1673,90	1598,74	1389,28
	1845,25	3256,10	1681,61	1587,38		1794,41	3254,21	1673,63	1582,44	
		3239,70	1670,43				3240,93	1665,29		
bis-L_1'	1843,86	3241,44	1680,42	1596,47	1418,05	1789,22	3243,80	1667,80	1595,12	1418,80
	1843,56	3240,84	1680,23	1591,56		1788,92	3242,81	1667,78	1588,58	
		3234,81	1674,18				3238,29	1664,81		
bis-L_2'	1842,35	3239,88	1679,35	1602,61	1387,83	1787,54	3245,80	1667,19	1600,14	1388,41
	1842,14	3239,58	1679,23	1584,98		1787,09	3244,07	1667,15	1581,47	
		3238,16	1674,08				3239,44	1662,93		
bis-L_3'	1841,27	3239,83	1678,91	1590,33	1412,65	1786,07	3246,30	1667,30	1588,31	1414,30
	1841,17	3239,51	1678,67	1585,50		1786,00	3245,94	1666,96	1582,06	
		3237,25	1674,14				3234,94	1661,86		

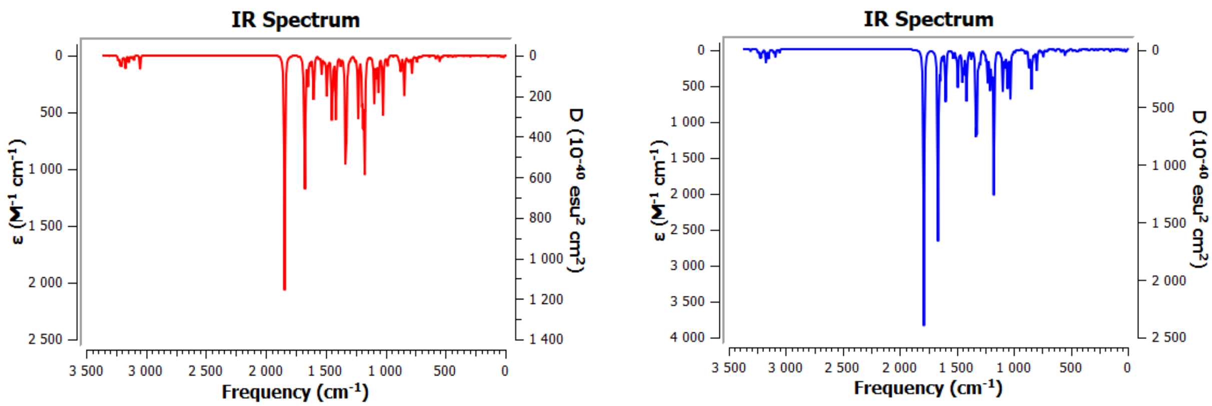
Tableau S36 : Fréquences vibrationnelles ν(CO) calculées sélectionnées [cm^{-1}] pour les complexes (**ReL0'-bis-ReL3'**) en phase gazeuse et dans le solvant MeOH.

	IR (ν in cm^{-1})	
	Groupes carbonyle ν(CO)	
	Calculé	
Complexe	**Phase gazeuse**	**Solvant MeOH**
ReL_0'	2111,14	2091,77
	2041,39	1985,75
	2011,62	1968,55
ReL_1'	2111,84	2092,40
	2041,33	1985,66
	2010,86	1968,69
ReL_2'	2111,38	2091,20
	2041,04	1984,10
	2009,33	1966,72
ReL_3'	2111,13	2090,97
	2039,96	1983,25
	2011,42	1966,75
bis-ReL_0'	2110,01	2091,78
	2034,74	1990,80
	2022,22	1960,05
bis-ReL_1'	2110,57	2092,68
	2032,05	1986,08
	2023,83	1971,63
bis-ReL_2'	2111,84	2091,69
	2044,00	1989,24
	1987,79	1959,84
bis-ReL_3'	2108,33	2090,88
	2030,52	1983,37
	2019,49	1967,70

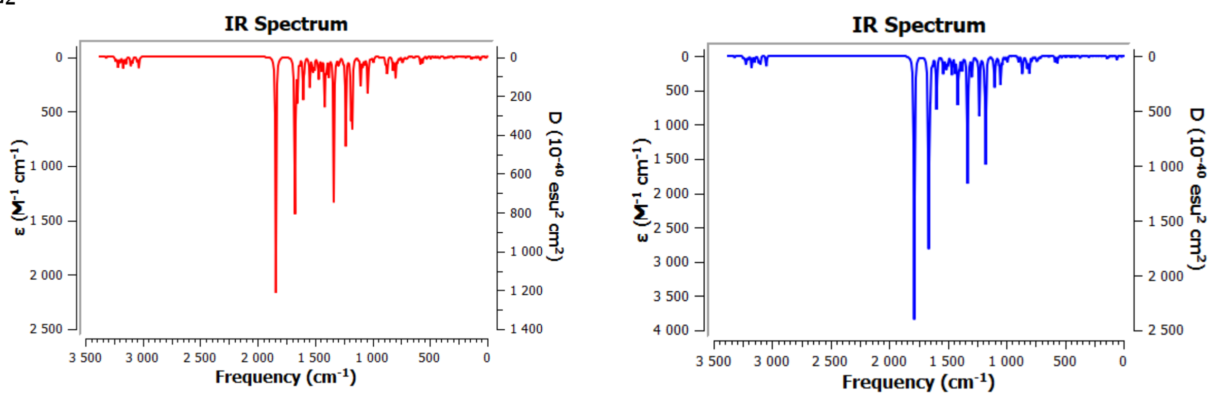
L₀'



L₁'



L₂'



L₃'

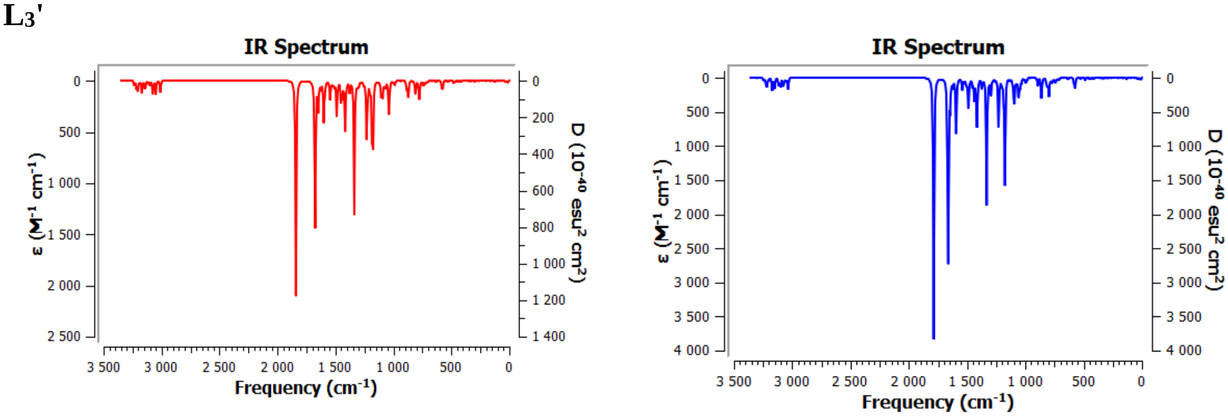
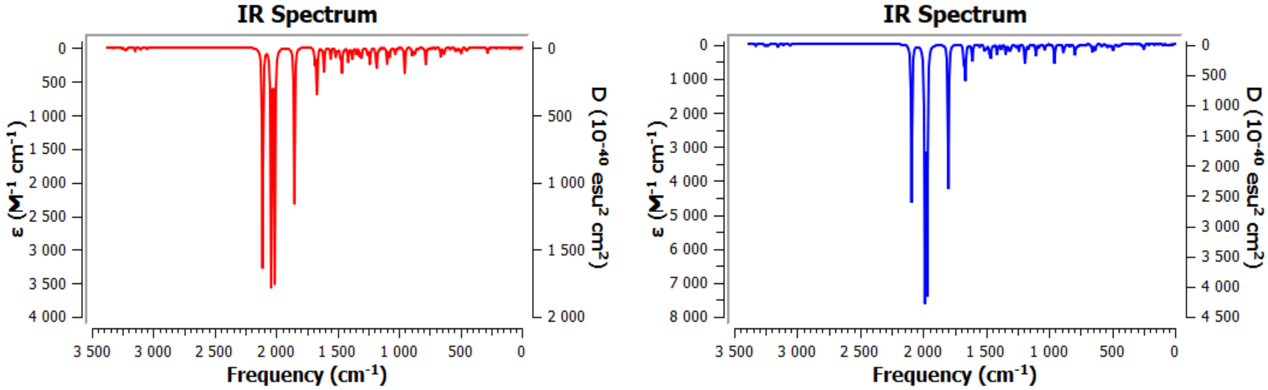
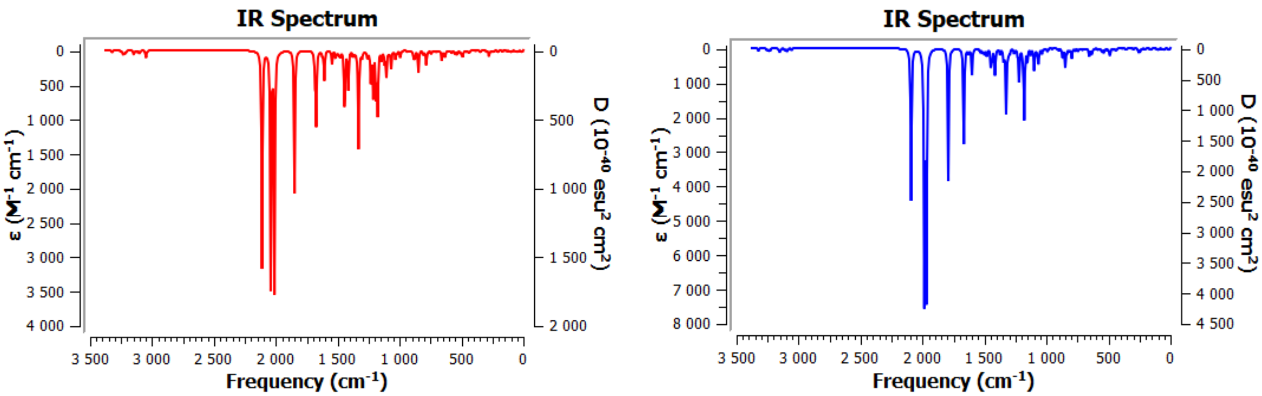


Figure S13 : Spectres IR simulés de **L0'**, **L1'**, **L2'** et **L3'** obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

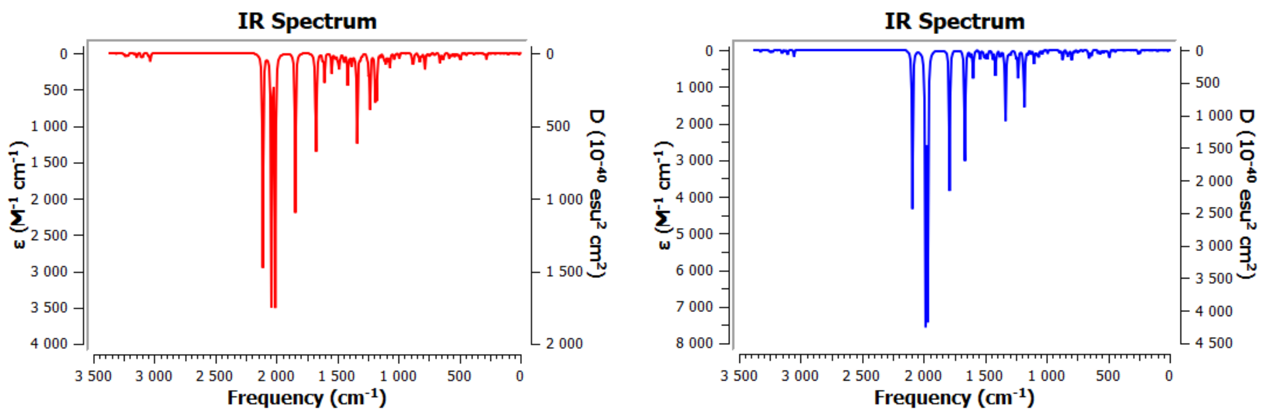
ReL0'



ReL1'



ReL2'



ReL3'

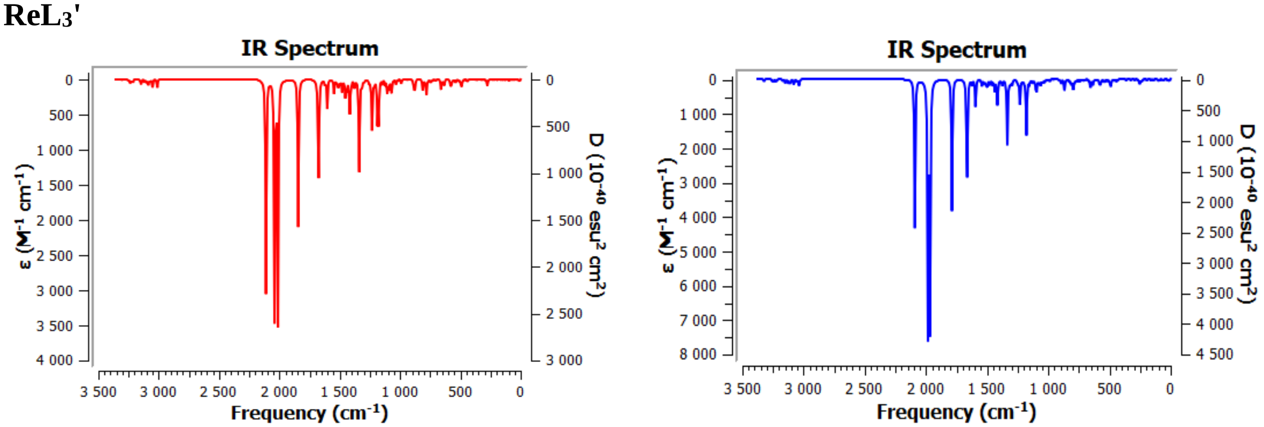
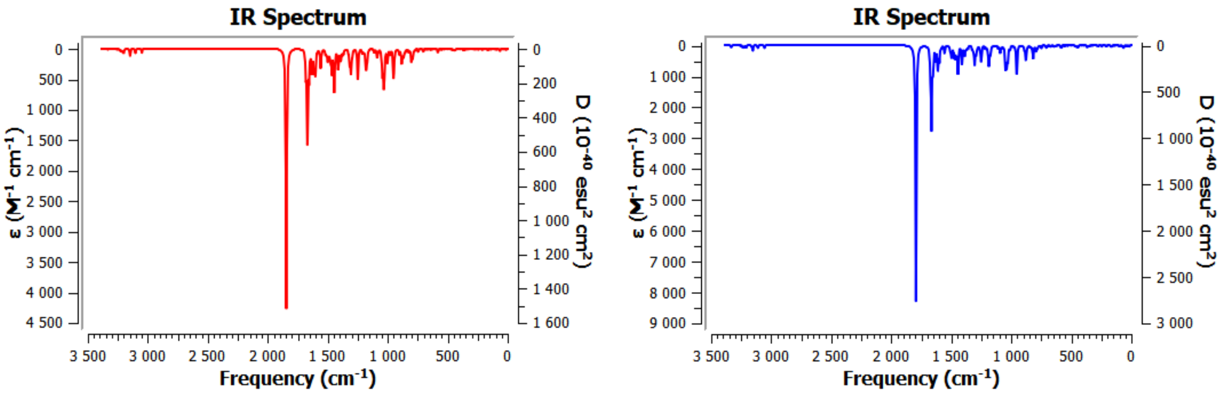
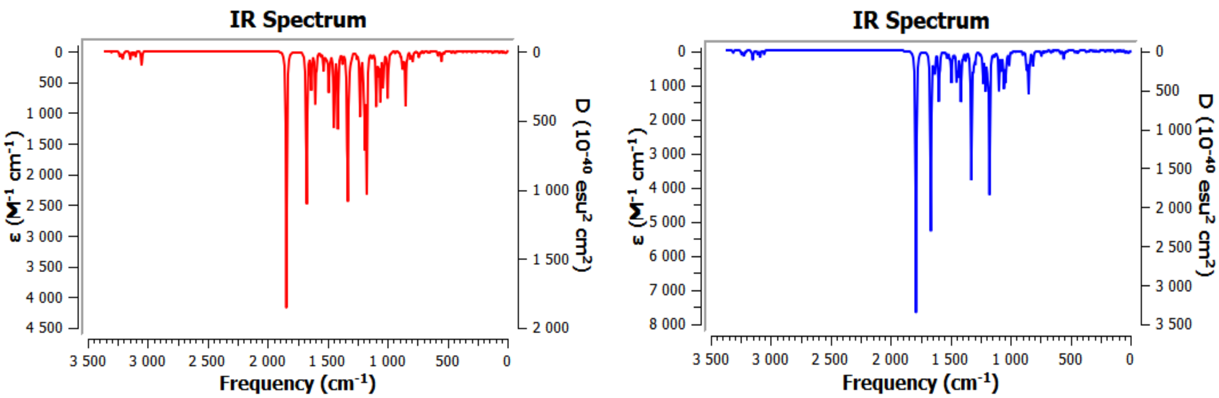


Figure S14 : Spectres IR simulés de **ReL0', ReL1', ReL2' et ReL3'** obtenus par la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

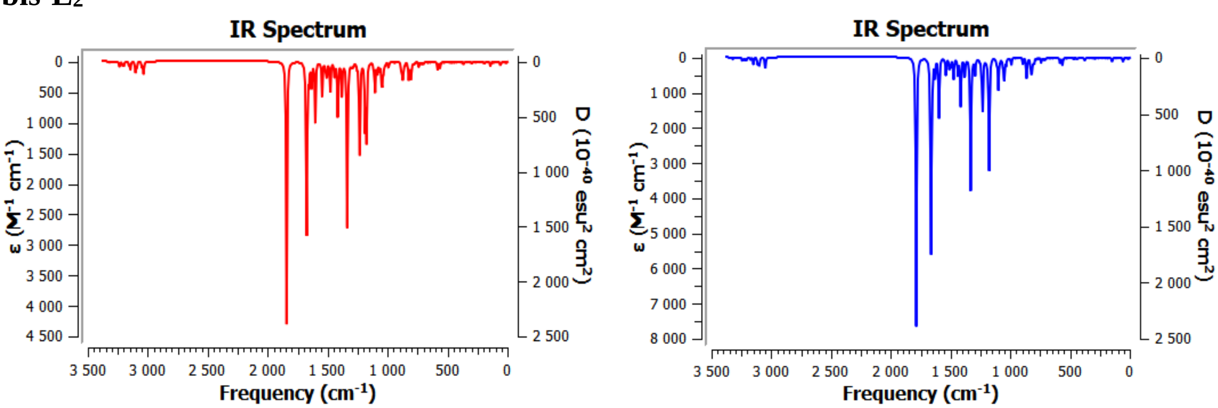
bis-L$_0$'



bis-L$_1$'



bis-L$_2$'



bis-L$_3$'

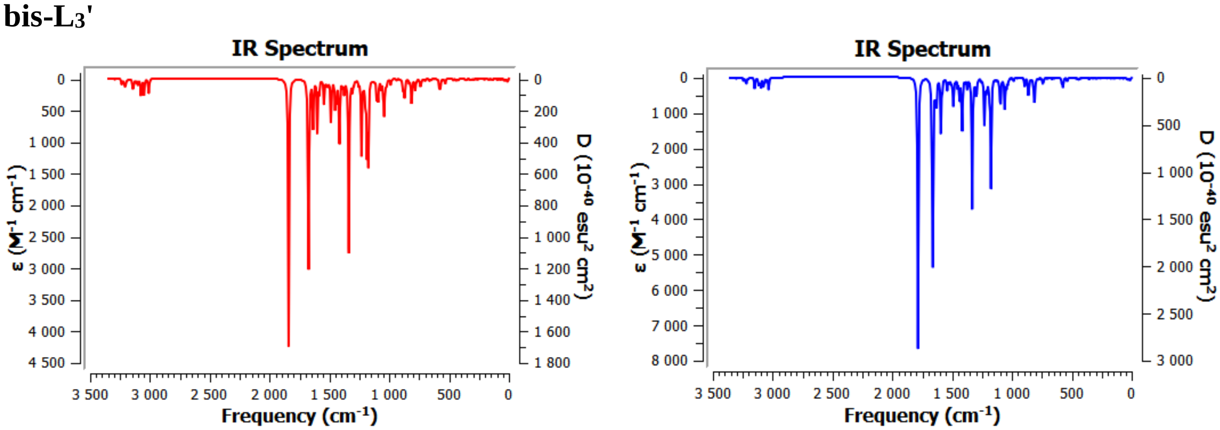
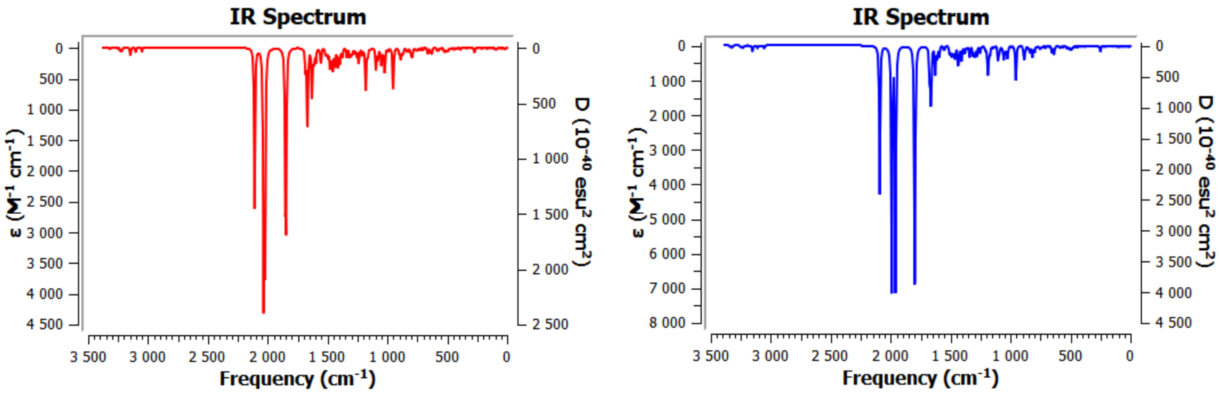
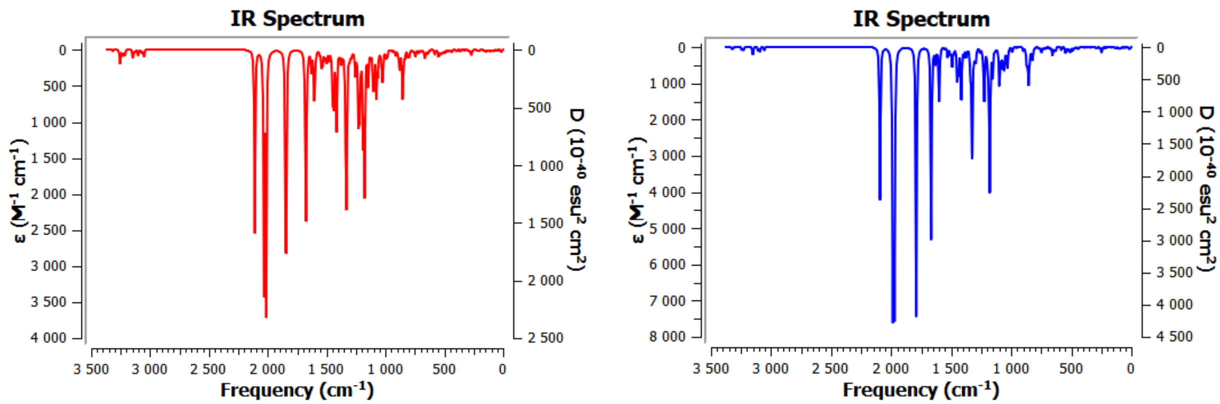


Figure S15 : Spectres IR simulés de **bis-L0'**, **bis-L1'**, **bis-L2'** et **bis-L3'** obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

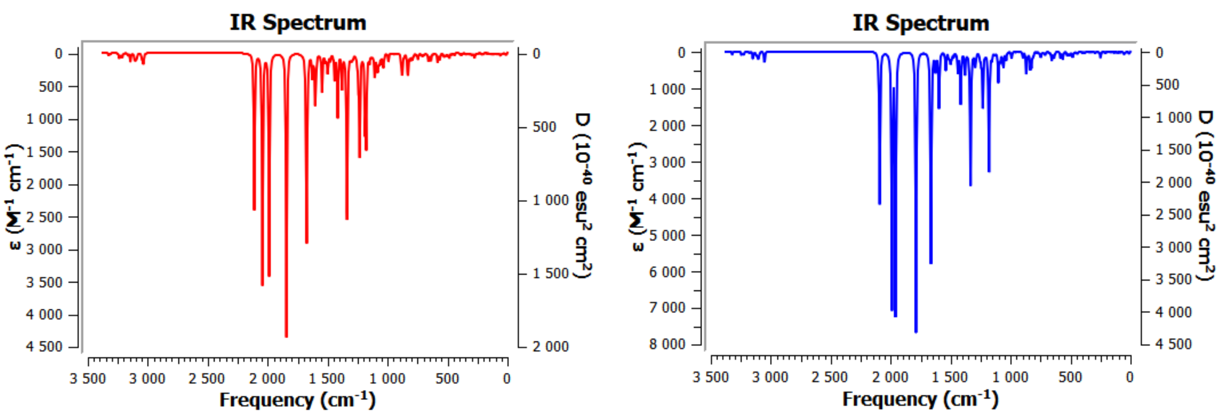
bis-ReL$_0$'



bis-ReL$_1$'



bis-ReL$_2$'



bis-ReL$_3$'

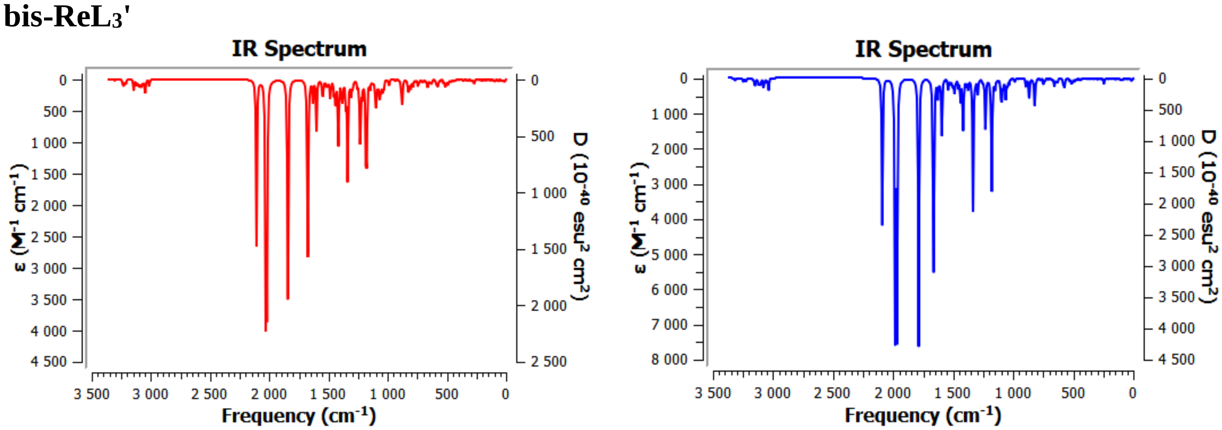
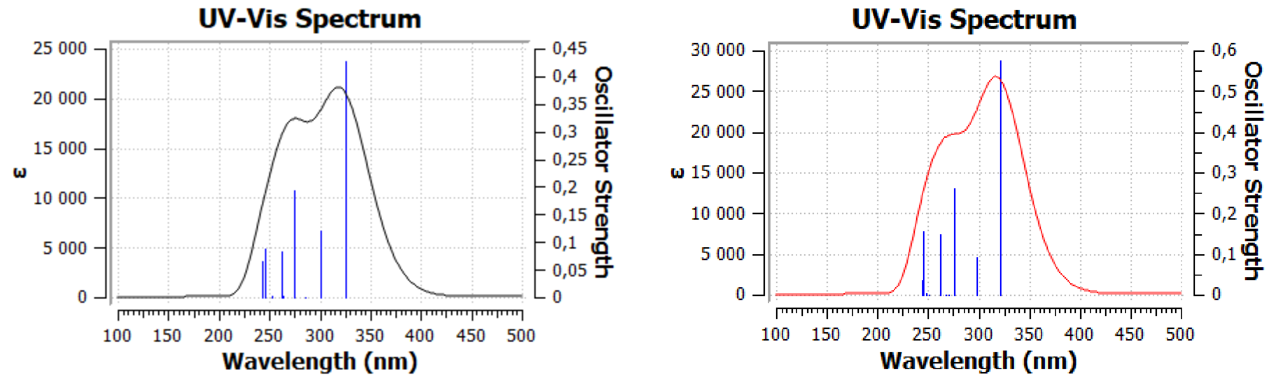
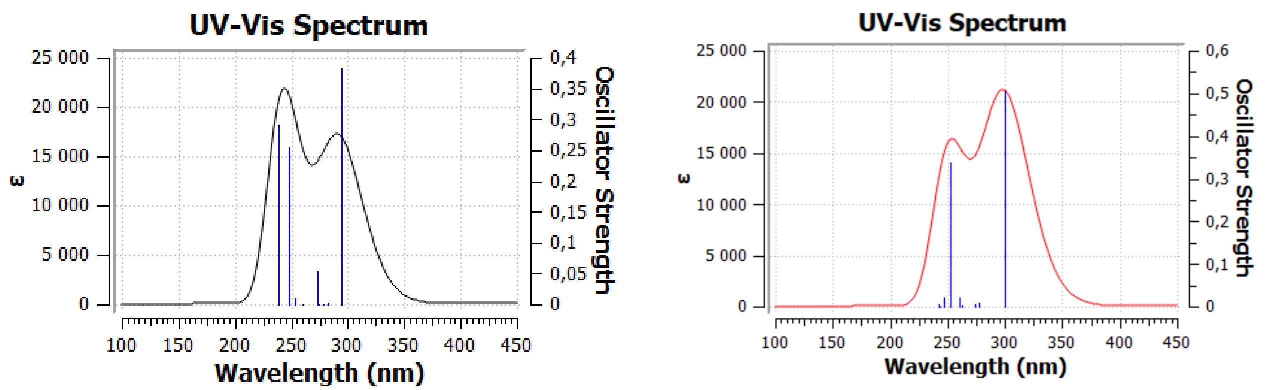


Figure S16 : Spectres IR simulés de **bis-ReL0', bis-ReL1', bis-ReL2' et bis-ReL3'** obtenus par la méthode B3LYP/LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne rouge) et dans le solvant MeOH (ligne bleue).

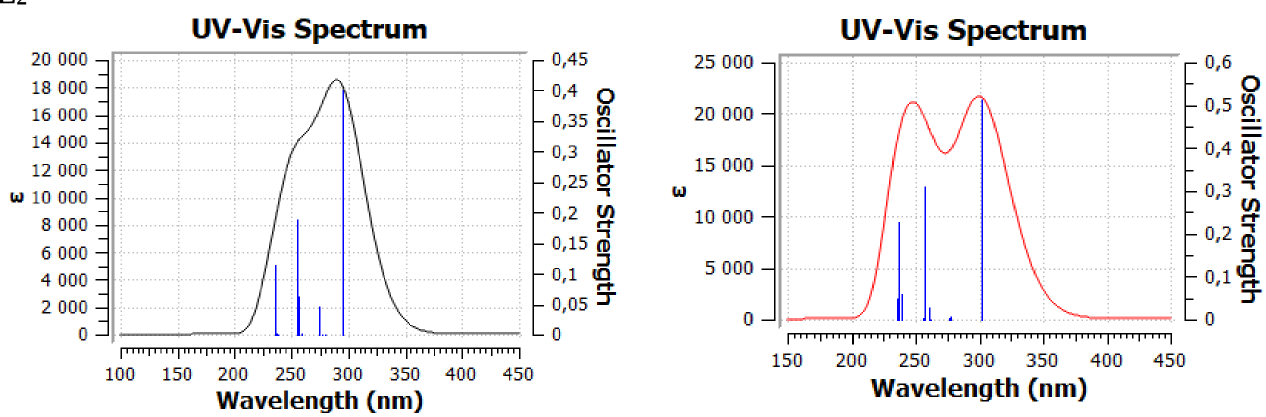
L_0'



L_1'



L_2'



L_3'

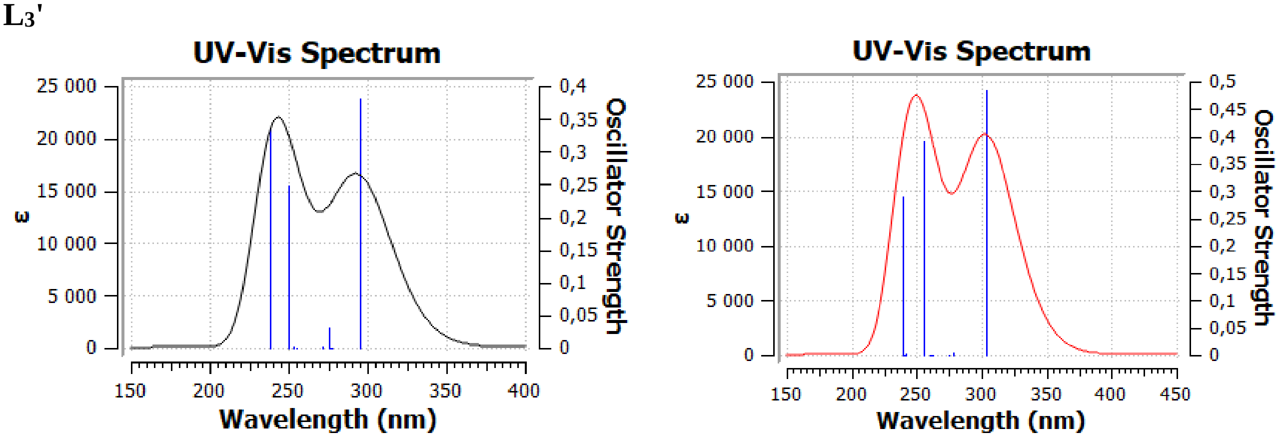
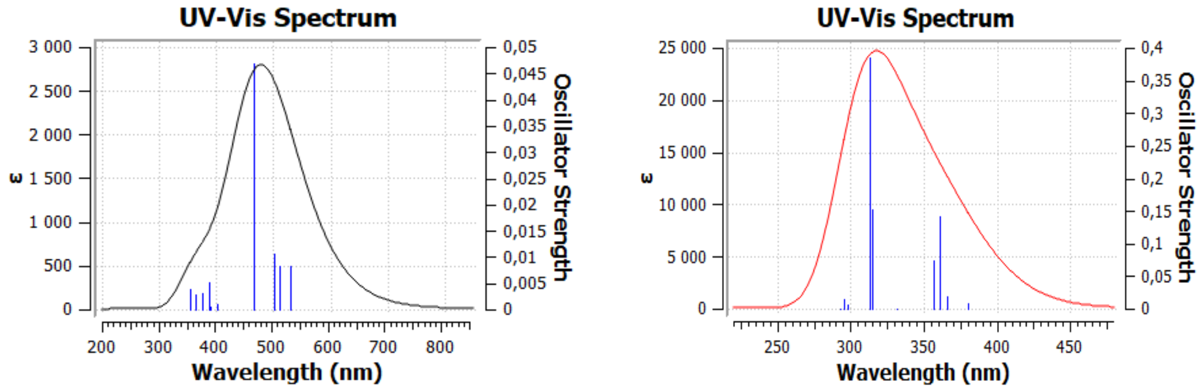
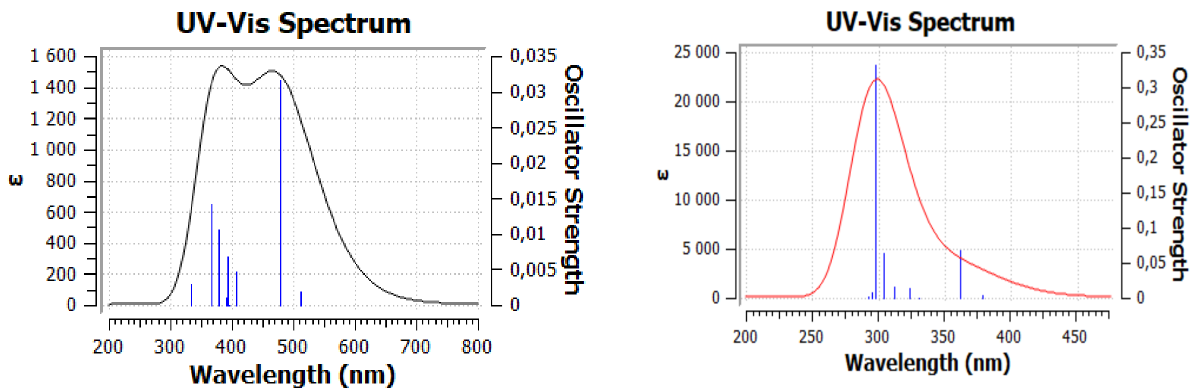


Figure S17 : Spectres électroniques simulés de **L0', L1', L2' et L3'** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).

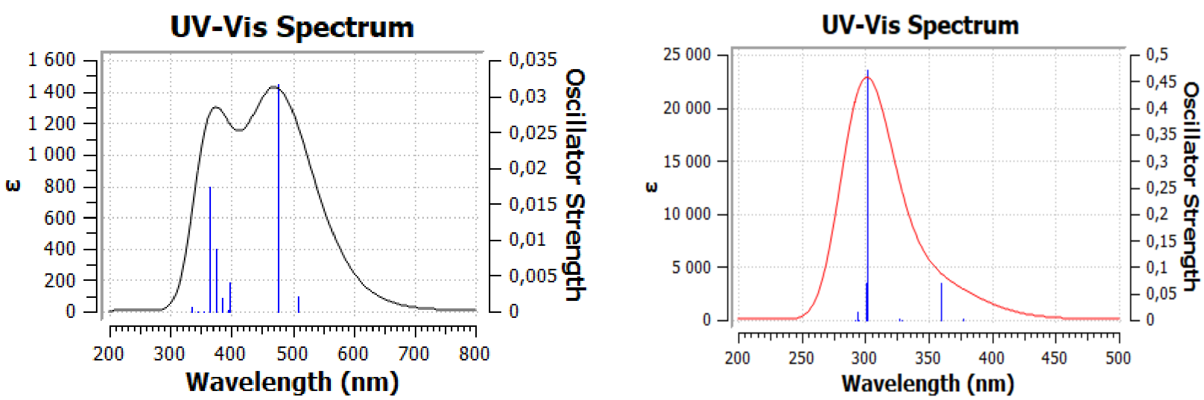
ReL$_0$'



ReL$_1$'



ReL$_2$'



ReL$_3$'

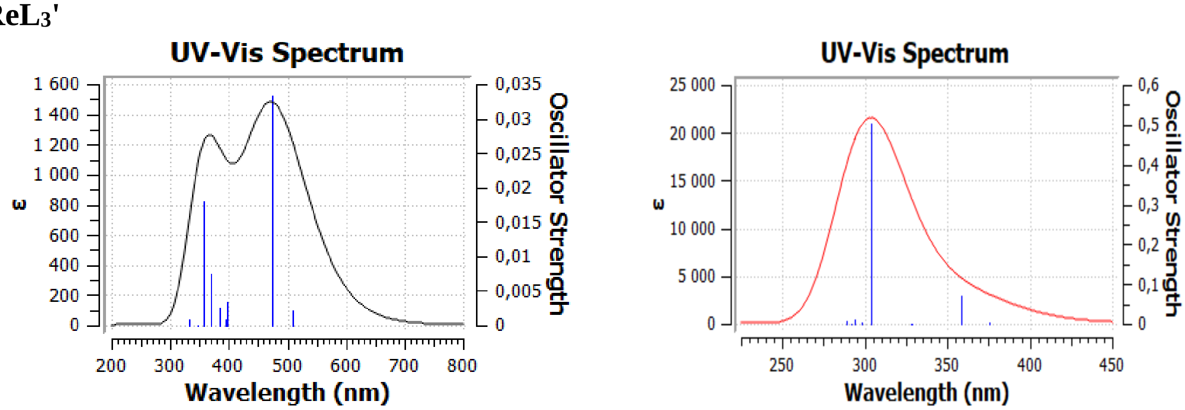
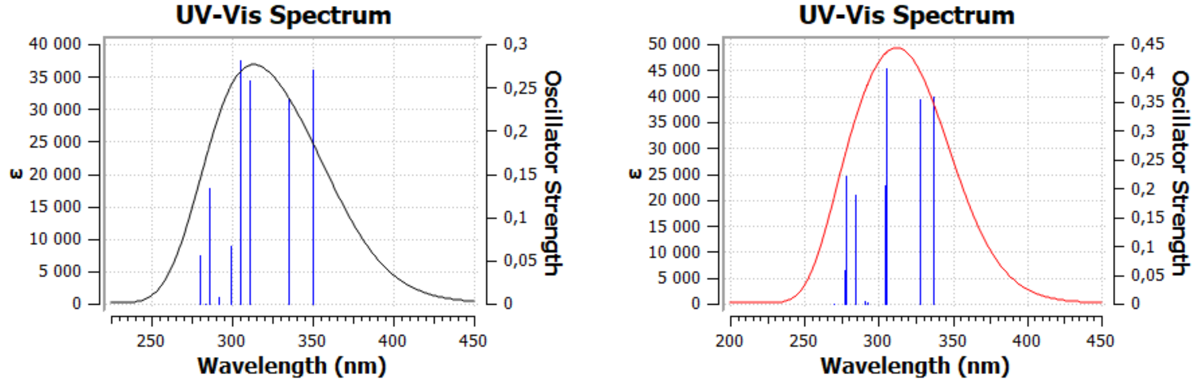
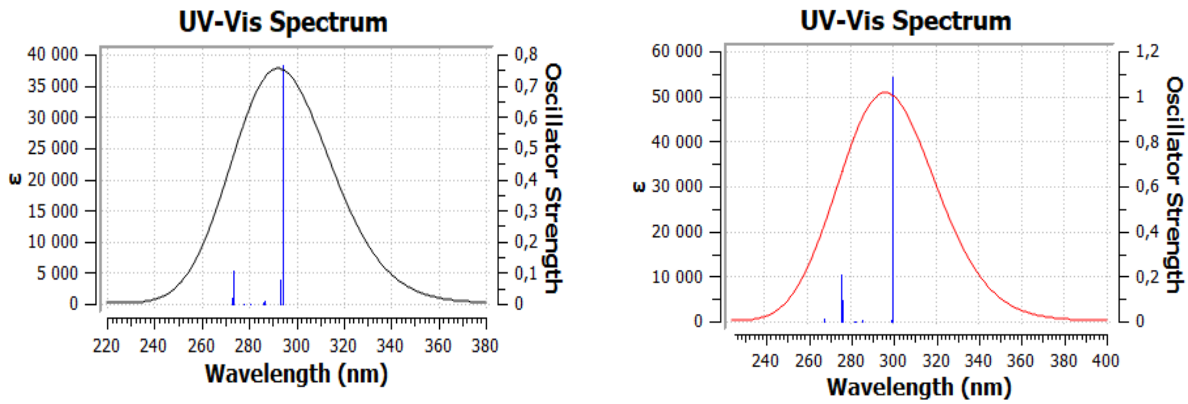


Figure S18 : Spectres électroniques simulés de **ReL0'** , **ReL1'**, **ReL2'** et **ReL3'** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/ LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).

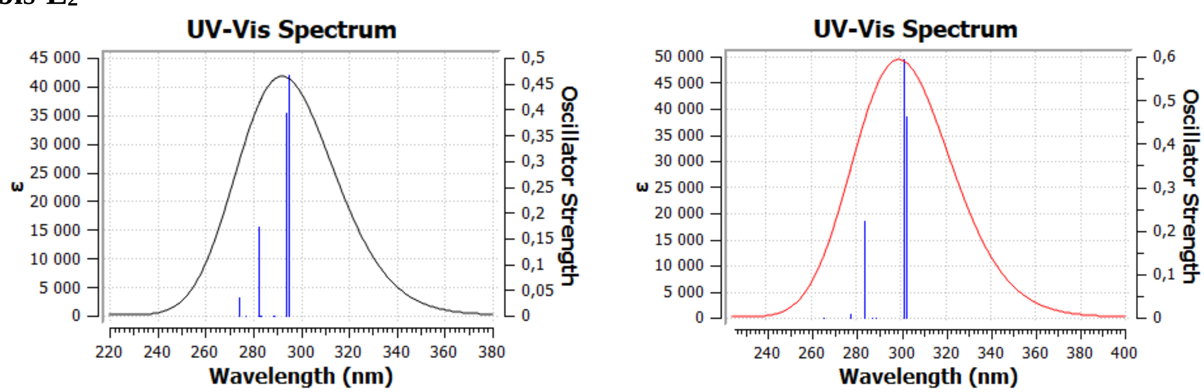
bis-L$_0$'



bis-L$_1$'



bis-L$_2$'



bis-L$_3$'

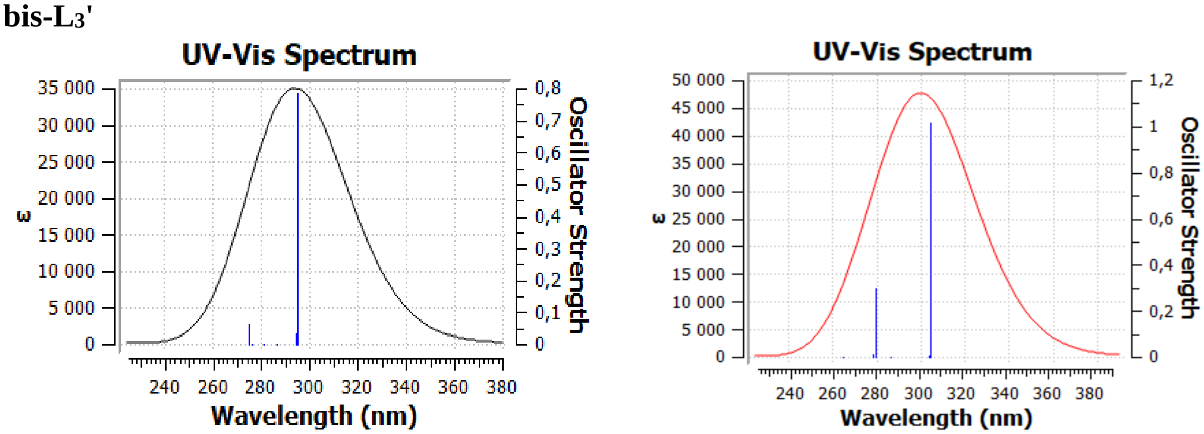
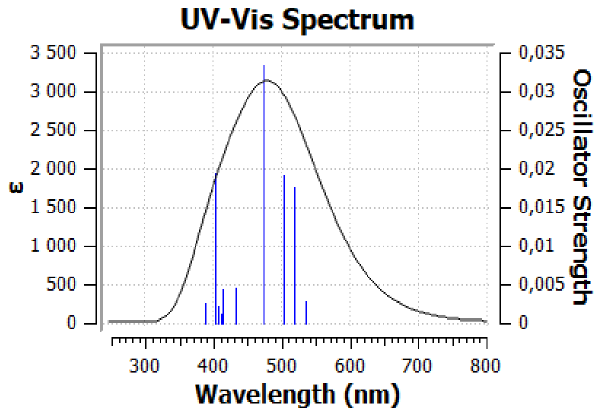
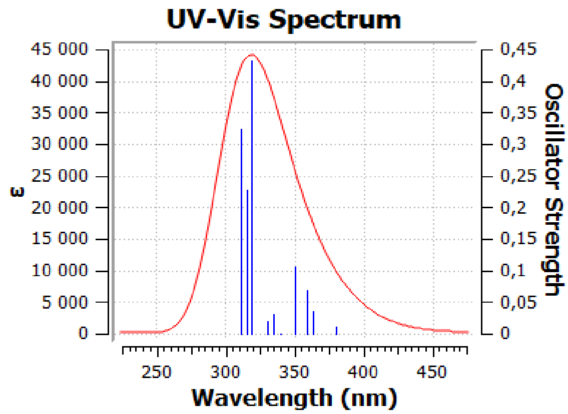


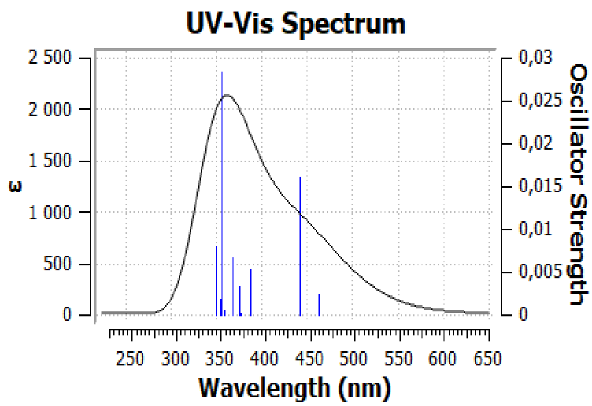
Figure S19 : Spectres électroniques simulés de **bis-L0', bis-L1', bis-L2' et bis-L3'** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).

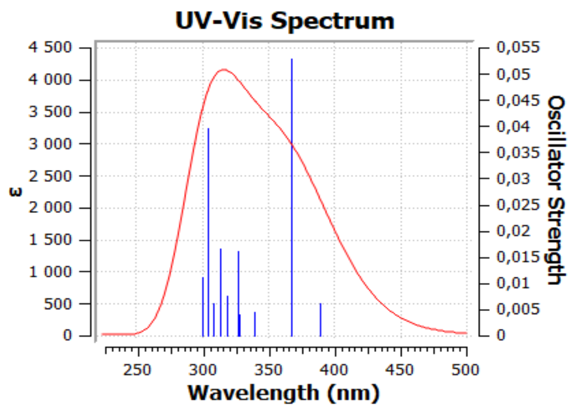
bis-ReL$_0$'



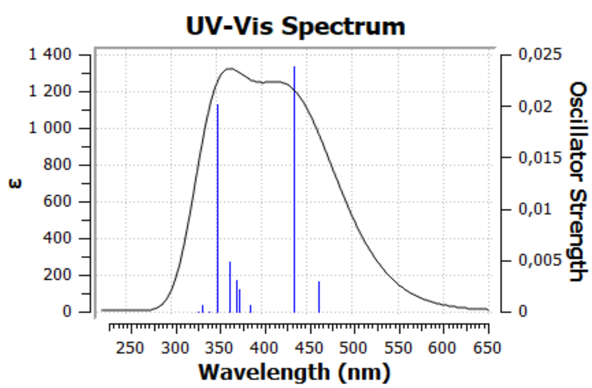


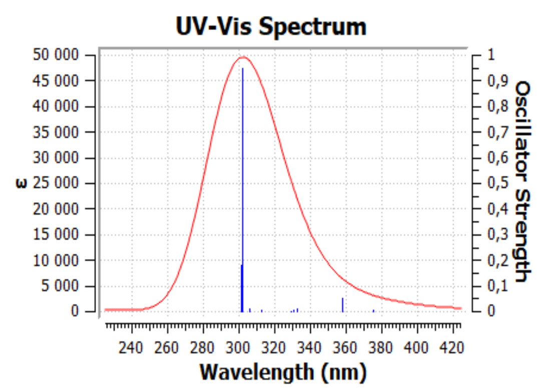
bis-ReL$_1$'



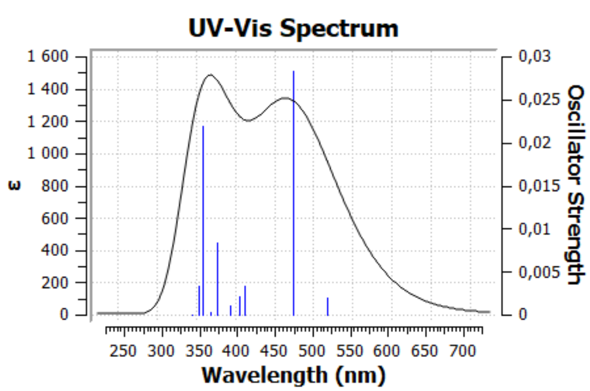


bis-ReL$_2$'





bis-ReL$_3$'



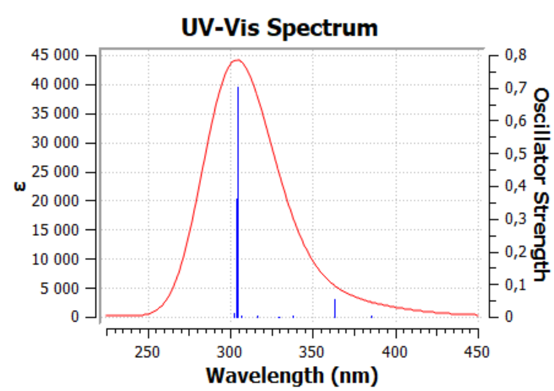


Figure S20 : Spectres électroniques simulés de **bis-ReL0'** , **bis-ReL1'**, **bis-ReL2'** et **bis-ReL3'** obtenus par la méthode TD-DFT-B3LYP/ LanL2DZ-ECP/6-31G(d) en phase gazeuse (ligne noire) et dans le solvant MeOH (ligne rouge).